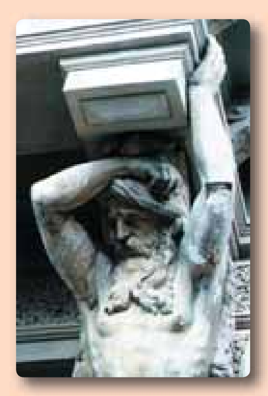
Вместо предисловия



Патофизиология — теоретический фундамент практической медицины, формируемый на основе воспроизведения и научного анализа этиологических факторов, механизмов развития и проявлений болезней.

Смотреть на больного и видеть его — это не одно и то же. Патофизиология помогает увидеть больного. Память — помощник освоения патофизиологии — «медицинского сопромата»

Виды памяти

«Образно-аллегорическая» (ассоциативная)

Остров «Здоровье»

Океан «Предболезнь»

«Визуально-эмоциональная»

Фобия

Боль

«Словесно-логическая»

«Зрительно-фотографическая»

Атлас ! ? !

«Боюсь объяснений, объясняющих объясненные вещи»
А. Линкольн

(Содержание Атласа полностью соответствует действующей учебной программе по патофизиологии)

«Лучшими книгами являются те, читая которые каждый полагает, что мог бы написать их сам»

Блез Паскаль

Патофизиология — фундаментальная дисциплина медвуза



Патофизиология в системе высшего медицинского образования — это научная медицинская дисциплина о ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА, которому не «повезло» с предками (отягощена наследственность) или с экологией [1] (воздействие неблагоприятных антропогенных или естественно-природных факторов)

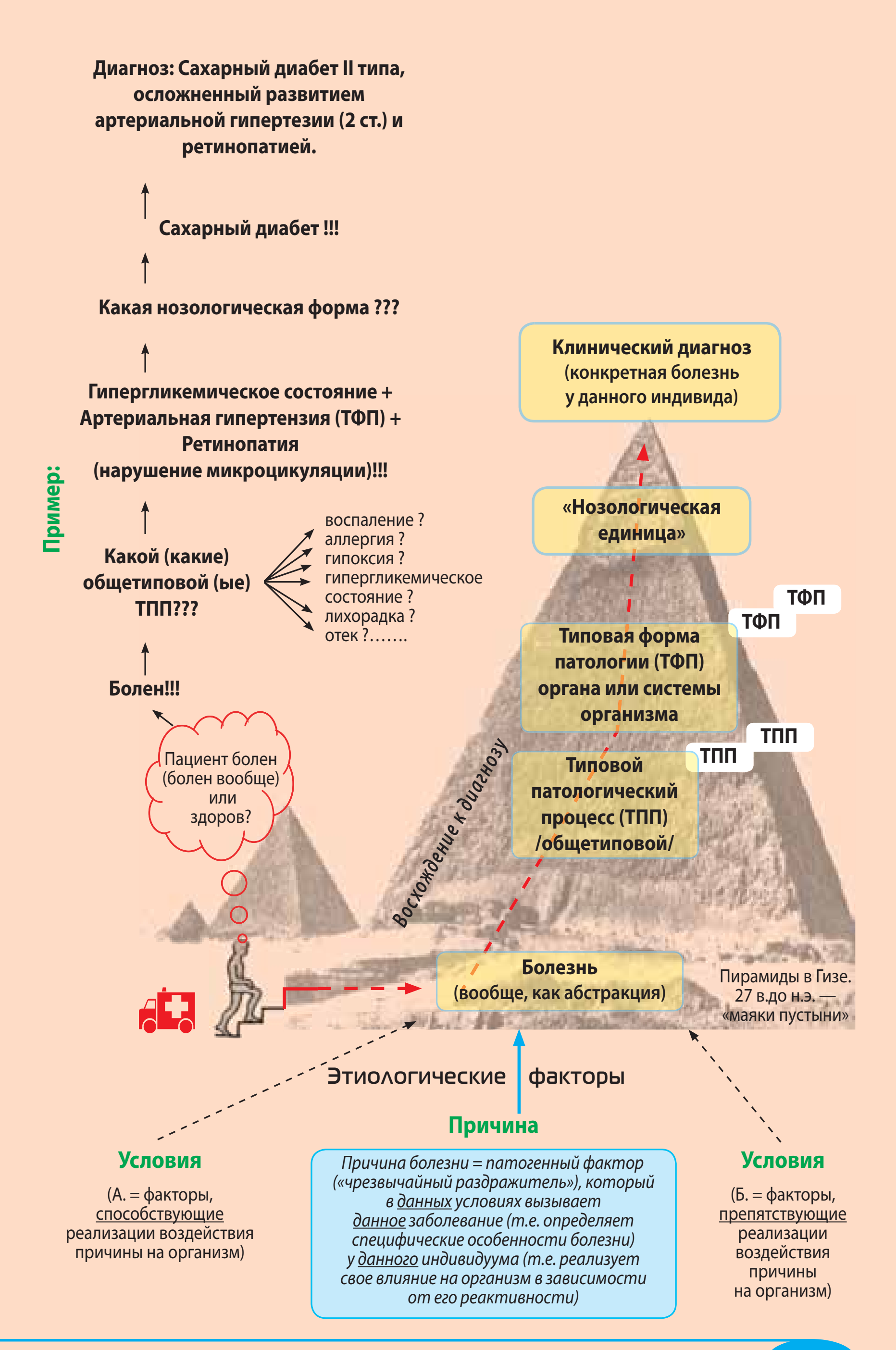
Подобно загадочной улыбке Джоконды, изменения, происходящие в организме больного человека, неоднозначны для его жизнедеятельности. Одно и то же явление может быть одновременно и защитно-приспособительным и патогенным.

Умение адекватно и всесторонне оценивать процессы, происходящие в больном организме, проявления болезни и на этом основании принимать рациональные профессиональные решения с целью улучшения качества жизни больного человека (т.е. повышения его социальной и биологической полноценности) — основной компонент понятия «клиническое мышление».

Патофизиология предназначена для формирования научно-обоснованной базы врачебного мышления

1 Экология (от греч. óikos-дом, жилище, местопребывание + ...логия)

Нозологические уровни диагностики



Предболезнь

«**Предболезнь** — *пограничное (между здоровьем и болезнью) состояние, функциональной основой которого является измененная реактивность организма, характеризующаяся той или иной степенью нарушения процессов его саморегуляции*»

С. М. Павленко



море «Предболезнь»

Имеются веские основания считать что, с медицинской точки зрения, человеческая популяция, в своем большинстве, находится в состоянии предболезни. Современный медицинский лексикон немыслим без «предболезненных понятий»: стресс, предрак, прединфарктное состояние, преддиабет, прединсультное состояние, аллергологическая/онкологическая настороженность, наследственная предрасположенность и т.п.

Состояния предболезни → **Болезни**

Состояния предболезни:

- ✓ Сенсибилизация (антигенная)
- ✓ Стресс, невроз
- ✓ Ожирение
- ✓ Предрак (напр., лейкоплакия)
- ✓ Скрытые рецессивные/подпороговые генетические дефекты

Болезни:

- ✓ Аллергические заболевания
- ✓ Гипертоническая болезнь
- ✓ Язвенная болезнь
- ✓ Инфаркт миокарда
- ✓ Атеросклероз
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Опухолевые заболевания (напр. рак слизистой полости рта, рак желудка)
- ✓ Мультифакториальные (экогенетические) болезни

«Никто из нас не совершенен. Всё больше генетических тестов становится доступно и каждый из нас, в конечном счете, обнаружит у себя мутацию, предрасполагающую к какой-нибудь болезни».

Ф. Коллинз.
Руководитель международного проекта «Геном человека»

Если XX век был веком сердечно-сосудистых заболеваний, то XXI век, по прогнозам экспертов ВОЗ, станет веком аллергии: ***от «века стрессов» к «веку антигенной сенсибилизированности»***

Болезнь !?

«Здоровье — не все, но все без здоровья — ничто» Сократ

Болезнь — это жизнь организма в ненормальных условиях с отклонениями, носящими чисто количественный характер.

Р. Вирхов

Состояние организма с нарушением равновесия жизни составляет болезнь. Всякое нарушение равновесия, не восстановленное приспособляющейся способностью организма, представляется нам в форме болезни.

С. П. Боткин

Болезнь — нарушение равновесия между организмом и окружающей средой.

А. А. Остроумов

Болезнь — стесненная в своей свободе жизнь.

К. Маркс

Болезнь не создает в организме ничего существенно нового.

А. А. Богомолец

Болезнь — это жизнь, форма приспособления организма к условиям существования.

И.В. Давыдовский

Болезнь — это нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными или (и) морфологическими изменениями. Возникновение болезни связано с воздействием на организм внешней среды (физических, химических, биологических, социальных факторов), с его генетическими дефектами.

Сов. энцикл. словарь, 1990 г.

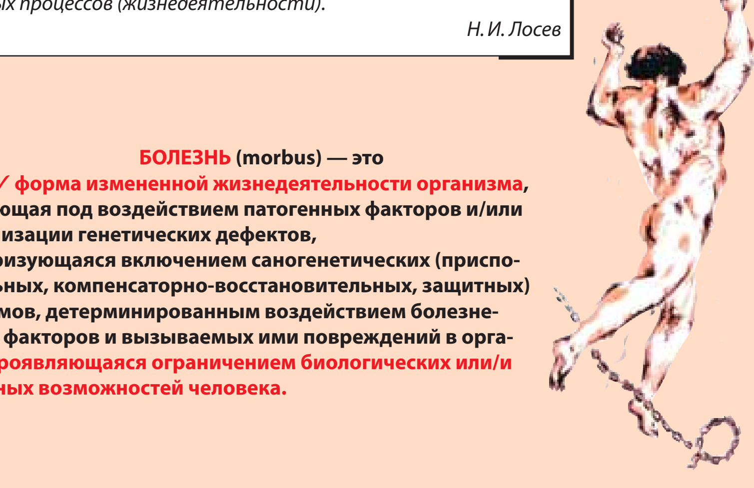
Болезнь — динамическое состояние организма, возникшее в результате действия на него повреждающих факторов или генетических дефектов, характеризующееся нарушением нормального течения жизненных процессов (жизнедеятельности).

Н. И. Лосев

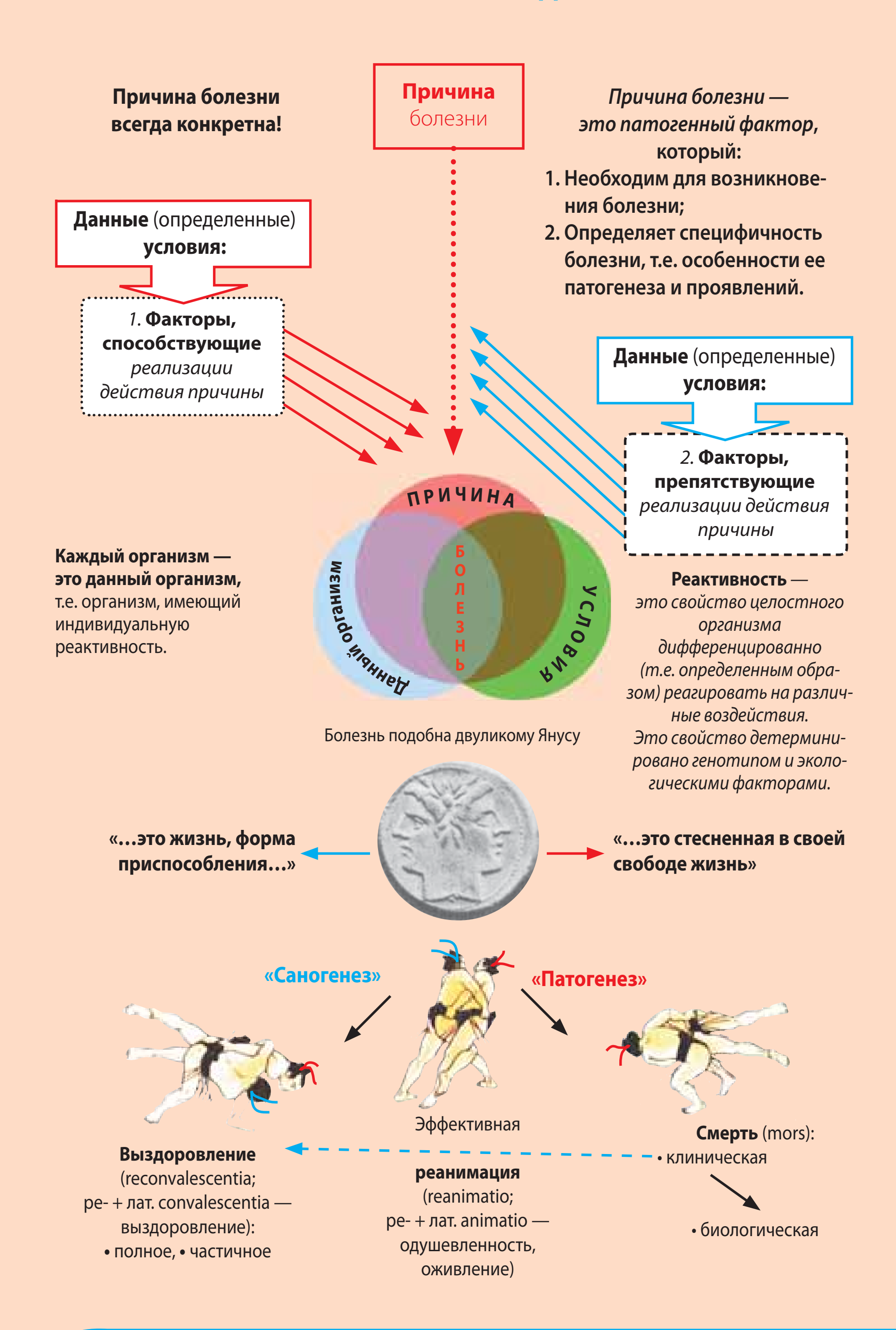


БОЛЕЗНЬ (morbus) — это

- ✓ **форма измененной жизнедеятельности организма,**
- ✓ **возникающая под воздействием патогенных факторов и/или при реализации генетических дефектов,**
- ✓ **характеризующаяся включением саногенетических (приспособительных, компенсаторно-восстановительных, защитных) механизмов, детерминированным воздействием болезнетворных факторов и вызываемых ими повреждений в организме, проявляющаяся ограничением биологических или/и социальных возможностей человека.**



Возникновение и исходы болезни



Представления о возникновении болезней («монокаузализм», «кондиционализм»)



«Причина» — одиночный, но достаточный для реализации в болезни патогенный фактор.

Монокаузализм (от греч. monos — один, causa — причина) — одно из первых научных представлений в нозологии, рассматривающее причину в качестве единственного и достаточного для возникновения болезни патогенного фактора.

Монокаузализм (по своей сути — механистическое учение) сыграл положительную роль в изучении этиологии инфекционных болезней.

- Согласно этой концепции — причина конкретна и объективна; ***«данная причина вызывает данную болезнь»***, т.е. определяет ее специфичность;
- Концепция заложила основы ***этиотропного принципа лечения и профилактики заболеваний***.



«Причина» — реализуемое в болезни множество (совокупность) разнообразных (по происхождению и природе), но равнозначных (по патогенности) факторов.

Кондиционализм (от лат. *condicio* — условие) — методологическое течение, заменившее понятие «причина» понятием «комплекс условий» — как случайного (одновременного или последовательного) действия многих факторов (условий), каждый из которых одинаково значим и необходим для возникновения болезни.

Позитивное значение концепции кондиционализма:

- Инициировано внедрение в медицину ***экологического подхода к этиологии и профилактике болезней*** (медицина приобрела понятия: «факторы риска», «факторы антириска», «экологически обусловленные болезни» и др.)
- Признана важная роль реактивности организма в возникновении болезней.

Конституциональная реактивность

Конституциональная реактивность («конституция») — совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных признаков организма человека, обусловленных генотипом, а также длительными, существенными влияниями окружающей среды.



Конституция
(критерии различения, маркеры, склонность к заболеваниям)

I. Особенности ВНД

Типы ВНД:
- сангвиник
- холерик
- флегматик
- меланхолик

(по Гиппократу):

- мыслительный
- художественный
- средний

(по И.П. Павлову):

«Не важно, что нам сообщают; важно как мы на это реагируем»
А. Моруа

Боярыня Морозова (В.И.Суриков)

II. Антропометрические

Типы конституции (по Черноруцкому):
- нормостенический
- астенический → неврозы, язвенная болезнь, туберкулез, гипотоническая болезнь.
- гиперстенический → ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь.

III. Серологические

Группы крови
- группа крови О → нейроциркуляторная дистония, язвенная болезнь…
- группа крови А → атеросклероз, инфаркт миокарда …

Антигены главного комплекса гистосовместимости
- антигены 1 класса **Г**лавного **К**омплекса **Г**исто**С**овместимости (**ГКГС**) — аутоиммунные, аллергические болезни…
- антигены 2 класса **ГКГС** — сахарный диабет II типа…

Общая этиология. «Фрейдизм»

«…расстройствам эротики должно быть приписано наибольшее значение среди факторов, ведущих к заболеванию, и это так для обоих полов».

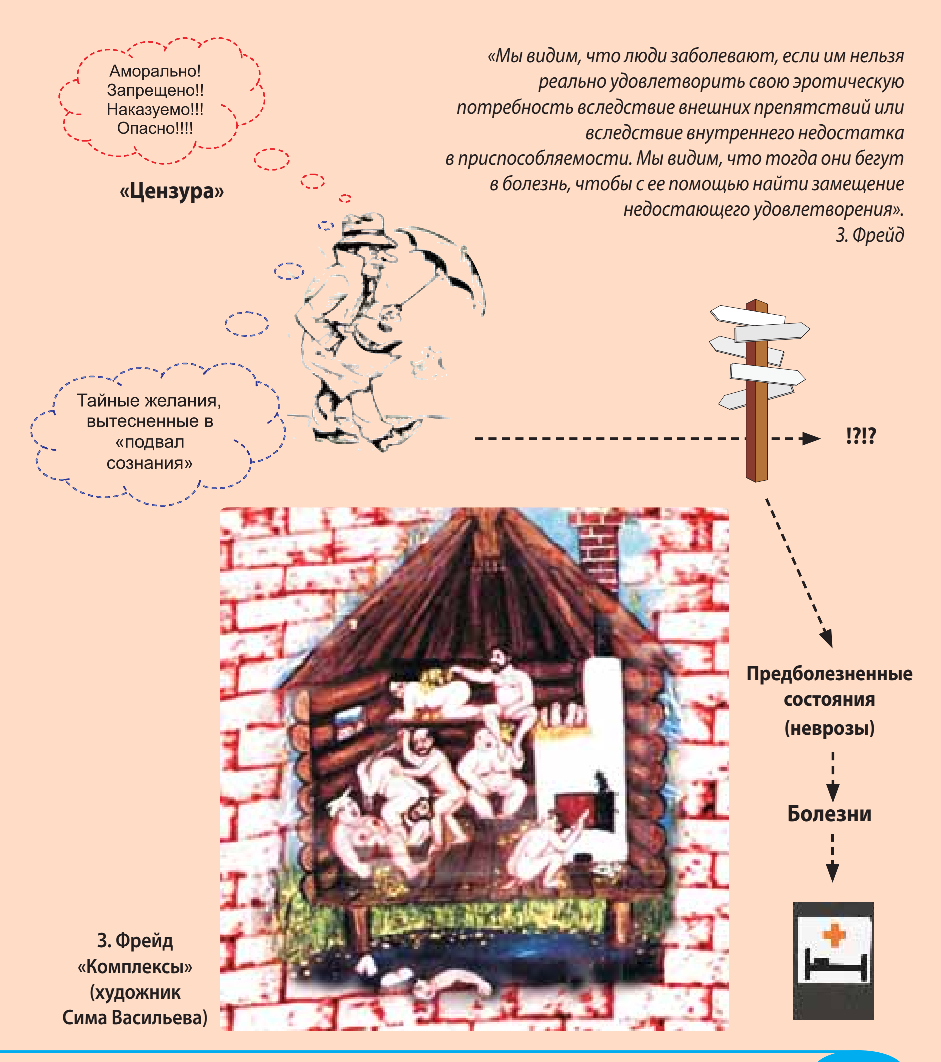
«Другой источник … (болезней) заключается в конфликтах и расщеплении психического аппарата».

З. Фрейд

Зигмунд Фрейд — выдающийся исследователь психической жизни человека; создатель направления, которое приобрело известность под именем глубинной психологии и психоанализа. На современном этапе учение Фрейда представляет не единую целостную систему, а множество различных научных школ и направлений, имеющих как фанатичных приверженцев, так и страстных противников.

«Мы видим, что люди заболевают, если им нельзя реально удовлетворить свою эротическую потребность вследствие внешних препятствий или вследствие внутреннего недостатка в приспособляемости. Мы видим, что тогда они бегут в болезнь, чтобы с ее помощью найти замещение недостающего удовлетворения».

З. Фрейд



З. Фрейд «Комплексы» (художник Сима Васильева)

Типический (типовой) патологический процесс

На протяжении своего эволюционного развития человечество выработало стандартные (стереотипные) ответы на воздействия самых различных патогенных факторов внешней среды. Эти ответы (реакции и процессы), которых оказалось сравнительно немного («природа не слишком мудрствовала», иначе бы курс патофизиологии не уложился бы в один учебный год!), имели защитно-приспособительный характер и закрепились на генетическом уровне. Следовательно, всякий раз, когда на организм действуют болезнетворные факторы, включаются те или иные (в зависимости от характера раздражителя) запрограммированные защитно-приспособительные реакции и процессы. Отсюда следует, что сущность (патогенетическая основа) любой болезни представляет из себя совокупность таких, возникающих в разной последовательности и в разных сочетаниях, взаимосвязанных ответов: реакций и процессов, получивших название

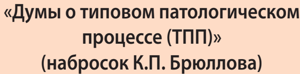
«типовые патологические процессы и реакции».

Каждый индивидуум может воспользоваться этим эволюционным приобретением адекватно или неадекватно (прежде всего, по отношению к причине болезни и состоянию своего организма). Неадекватность событий, происходящих в организме больного человека, нуждается в корректировке, т.е. в профессиональных действиях врача.

Средовые факторы







«Думы о типовом патологическом процессе (ТПП)» (набросок К.П. Брюллова)



«Опять зачет»

ТПП — эволюционно выработанный защитно-приспособительный процесс **(филогенетичность)**, развивающийся стандартно, по общим закономерностям **(монопатогенетичность)** независимо от вызвавших его причин **(полиэтиологичность)**. **ТПП** становится патогенным при его **неадекватности** (количественной и/или качественной) этиологическим факторам и/или текущему состоянию организма.

Патогенез и саногенез

Патогенез —
(от греч. pathos — страдание, болезнь): **механизмы**
(специфические и неспецифические)

развития нарушений (метаболических, структурных, функциональных)

на разных уровнях структурно-функциональной организации (генетическом, молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном, межсистемном) организма, **определяющие сущность возникшей формы патологии** (реакции, процесса, состояния, болезни)

Этиологические факторы заболевания (экзогенные и эндогенные, в т.ч. генетические)



Клинический диагноз

Типы саногенетических реакций

Защитные реакции — пассивные; активные

Приспособительные реакции

Компенсаторно-восстановительные реакции

Битва греков с амазонками

Древнеегипетский рельеф

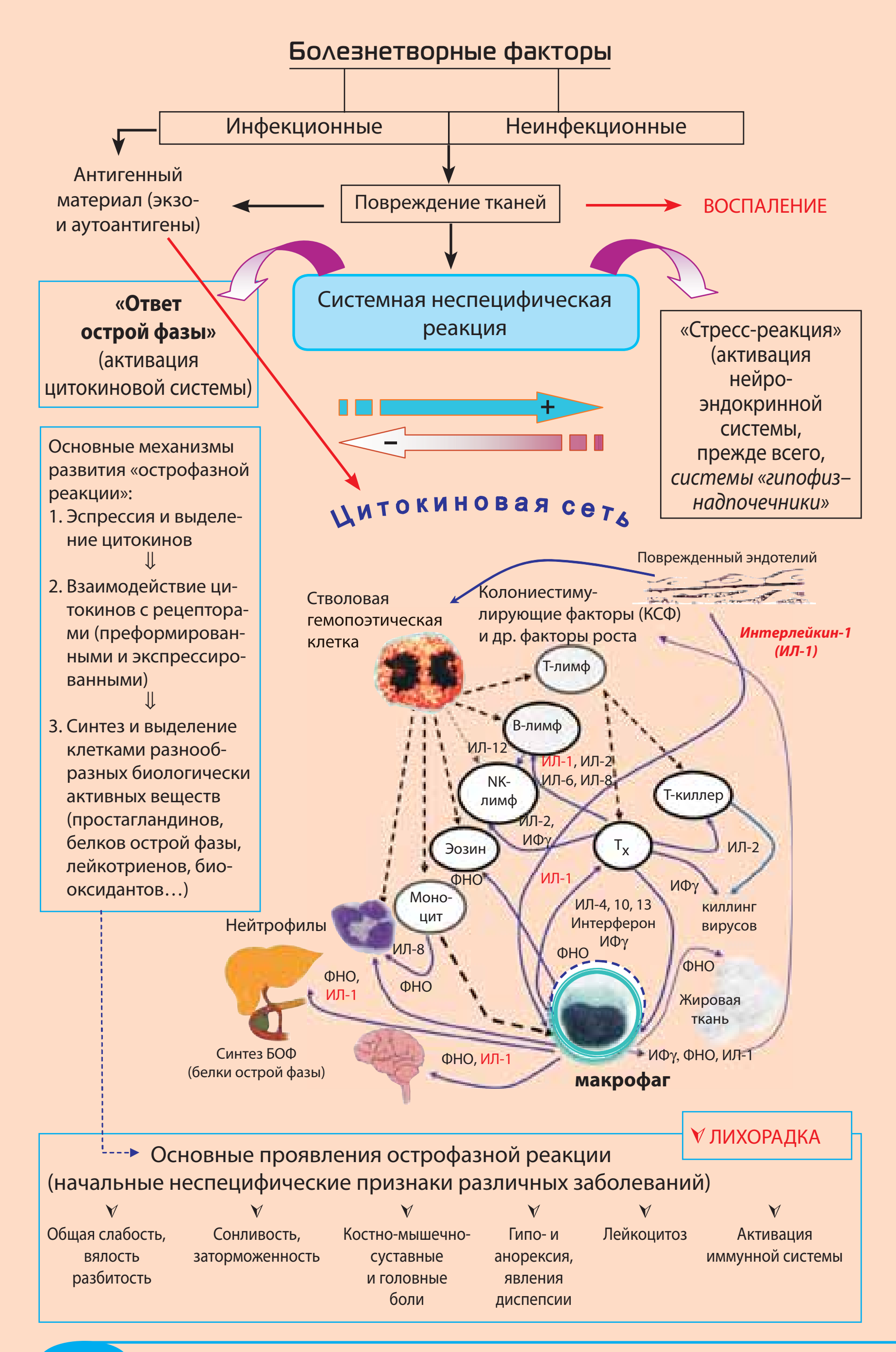
Микеланджело. «Сотворение Адама» (фрагмент). Ватикан

Адекватные ТПП
(лихорадка, воспаление, отек…),
поведенческие реакции и др. системные изменения физиологических функций и процессов)

Саногенез (лат. sano — лечить) — динамический **комплекс** защитно-приспособительных **механизмов**, возникающий на стадии предболезни, развивающийся на протяжении всего болезненного процесса и **направленный на восстановление** нарушенной саморегуляции организма.

С.М. Павленко

«Ответ острой фазы»



ЛИХОРАДКА

Основные проявления острофазной реакции
(начальные неспецифические признаки различных заболеваний)

- Общая слабость, вялость разбитость
- Сонливость, заторможенность
- Костно-мышечно-суставные и головные боли
- Гипо- и анорексия, явления диспепсии
- Лейкоцитоз
- Активация иммунной системы

Наследственные и врожденные формы патологии. Фенокопии (общая характеристика)

Плод 22 недель: «Нарушен эмбриогенез!!! *Кто виноват*?»

Наследственные формы патологии

Патогенетическая основа наследственных форм патологии — нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение (от родителей потомкам).





Фенокопии — врожденные болезни, копирующие наследственные болезни.

Врожденные формы патологии

Патогенетическая основа врожденных форм патологии — нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами. Кроме того, к врожденной патологии относят болезни, передающиеся плоду от матери трансплацентарным путем, а также — возникающие во время родов.

К феномену фенокопирования относят явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора.

Наследственные болезни впервые могут проявиться в любом периоде жизни (чаще всего, сразу после рождения). Летальные формы могут проявиться у эмбрионов: ≈50% всех спонтанных абортов связаны с хромосомными аномалиями (известно более 150 таких нозологических форм). В перинатальном периоде примерно у каждого пятого умершего ребенка обнаруживается наследственная патология.



Плод 25 недель: «Неужели мутация!?»

Тератогенные факторы
(от греч. teratos — уродство):
- Физические (высокая t°, облучение, мех. травма головного мозга…)
- Химические (наркотики, алкоголь…)
- Биологические (вирусы, бактерии…)
- Авитаминозы
- Тяжелая гипоксия …

Формы патологии (примеры)	Основные проявления	Причины развития фенокопии	Тип наследования
Гипотиреоз	Кретинизм Зоб	Дефицит иода	Аутосомно-рецессивный
Катаракта	Помутнение хрусталика	Грипп, краснуха Эндокринопатии	Аутосомно-доминантный
Боковой амиотрофический склероз	Парезы Параличи	Сифилис Полиомиелит Авитаминозы B_1, E	Аутосомно-доминантный
Гаргоилизм	Задержка роста, кифоз, катаракта, глухота, умственное недоразвитие, патология внутренних органов вследствие нарушения обмена мукополи-сахаридов	Алкоголизм	Рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой
Волчья пасть	Незаращение нёба	Гипоксия Кортизоно-терапия	

Плод 30 недель: «Что делать???»

☝ Портреты эмбрионов получены с помощью УЗИ ☞

Этиологические факторы наследственных форм патологии (мутагены и антимутагены)

Антропогенные средовые мутагенные факторы

Химические мутагенные факторы
(по области применения):

1. Сельскохозяйственные (пестициды, гербициды…)
2. Промышленные (свинец, кадмий, хром, алкилирующие соединения, красители…)
3. Медикаментозные (препараты ртути, иммунодепрессанты, контрацептивные средства; противосудорожные, противоопухолевые, рентгеноконтрастные препараты…)
4. Бытовые (продукты бытовой химии, некоторые косметические средства…)
5. Пищевые (искусственные пищевые добавки — красители, консерванты; продукты, образующиеся в процессе кулинарного приготовления пищи, алкогольные напитки...)

Физические мутагенные факторы

1. Техногенная радиоактивность
2. Электромагнитные воздействия

Социальные психогенные факторы
(хронические стрессы) !?

Мутационное давление средовых факторов

Естественно-природные мутагенные факторы:

✓ Фоновая естественная радиация (космические излучения + радионуклиды Земли);
✓ Повышенная естественная радиоактивность, связанная с локальными природно-геологическими аномалиями;
✓ Природная очаговая особенность химического состава почвы и воды

Вклад в развитие наследственных форм патологии незначителен

✓ Инфекционные факторы (вирусы, прионы…)

Хромосомы человека (сканирующая электронная микроскопия)

Генофонд — совокупность генов (всех аллелей), которой обладает популяция

Антимутагены — это факторы, способные уменьшать индуцированную (но не спонтанную!) мутабельность, и, тем самым, частично или полностью предотвращать повреждение генетического аппарата.

Механизмы действия антимутагенов различны: от их взаимодействия с мутагенами (нейтрализация активности последних) до уменьшения возникших повреждений ДНК (полное или частичное устранение мутаций и восстановление структуры и свойств ДНК).

Антимутагенные факторы:

1. Витамины (С, А, K_1, фолиевая кислота…)
2. Ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, глутатионпероксидаза, каталаза…)
3. Аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин, цистамин…)
4. Медикаменты (сульфаниламиды, препараты фенотиазинового типа, интерферон…)
5. Антиокислители (ионол, соли селена, оксипиридины…)

Клинико-генеалогический метод

<u>Генеалогический метод</u> заключается в составлении родословных, т.е. в прослеживании передачи патологического признака или болезни среди родственников больного в нескольких поколениях.

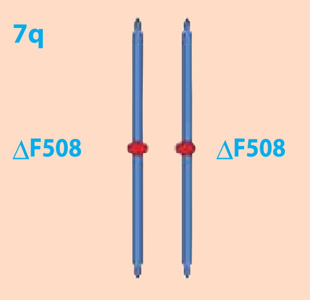
Сбор генеалогической информации о наличии среди родственников пробанда тех или иных заболеваний проводится разными методами: опрос, очное и заочное анкетирование, непосредственное обследование членов семьи. Современное использование метода позволяет прослеживать из поколения в поколение передачу биохимических, иммунологических, электрофизиологических и др. параклинических признаков с применением статистической обработки полученных данных.

Основные типы наследования моногенных болезней:
1. Аутосомно-рецессивный
2. Аутосомно-доминантный
3. Сцепленный с Х-хромосомой:
• рецессивный • доминантный



Виктория (королева Англии второй половины XIX века) была носительницей гена гемофилии. Поскольку никто из её предков или родственников по боковым линиям не болел гемофилией, можно предполагать, что появление дефектного гена было связано с мутацией, которая произошла в Х-хромосоме у одного из ее родителей или у нее самой на ранней стадии эмбриогенеза. У Виктории было 9 детей. Один из ее сыновей, Леопольд, умер от гемофилии в возрасте 31 года. С принца Альберта — мужа королевы Виктории — подозрения снимаются, поскольку он был здоров, а передача гена гемофилии от отца к сыну невозможна. Две дочери Виктории — Алиса и Беатрис — были носительницами гена гемофилии (рецессивный патологический ген находился в гетерозиготном состоянии), поэтому многие из их сыновей оказались больными (дефектный ген у них находился в гемизиготном состоянии). Алиса Гессенская была матерью Александры Федоровны — жены последнего русского царя Николая II. Она также была носительница гена гемофилии, которую унаследовал царевич Алексей. Носительницы гена гемофилии, возможно, были среди четырех дочерей последнего русского монарха.

Муковисцидоз



Муковисцидоз (от лат. *mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий) или кистозный фиброз поджелудочной железы (англ. *cystic fibrosis*) — самое распространенное среди европейцев (частота ≈1:2500 новорожденных), тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся системной дисфункцией экзокринных желез, обусловленной затруднением выделения секрета с последующим разрастанием соединительной ткани преимущественно в поджелудочной железе и легких, и образованием в этих органах кист (*cysta*; греч. *kystis* — пузырь), заполненных вязким секретом.

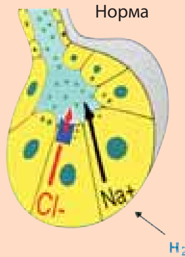
1 — печень;
2 — головка pancreas;
3 — тело pancreas;
4 — вирсунгов проток;
5 — хвост pancreas;
6 — верхняя брыжеечная вена;
7 — нижняя полая вена;
8 — аорта;
9 — позвоночник;
10 — желчный пузырь.





Причина муковисцидоза — ***мутации гена CFTR*** *(длинного плеча q, 7 хромосомы области 31–**7q31**).*

Известно более 900 таких мутаций; наиболее частая (≈70%) — делеция трех нуклеотидов (ΔF508). Мутация ведет к элиминации фенилаланина из 508 позиции трансмембранного белка CFTR, обеспечивающего перемещение ионов хлора.





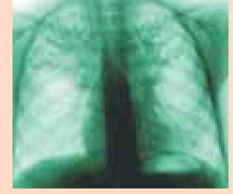
Патогенез

Дефект CFTR → Задержка выделения Cl^- — из железистых клеток → ⇧ Поступление Na^+ (и H_2O) из протоков желез (кроме потовых) → ⇧ Вязкость секрета
↓
Изменение эффектов цАМФ → Синтез муцина повышенной вязкости → Обтурация протоков вязким секретом → ⇩ Отток секрета → Кистозно-фиброзное перерождение желез

NB! В выводных протоках потовых желез белок CFTR обеспечивает реабсорцию Cl^- и Na^+

Симптомы муковисцидоза обусловлены:

- Закупоркой бронхиол секретом;
- ⇩экзокринной функции pancreas;
- Нарушением проходимости кишечника (закупорка густым меконием — «мекониальный илеус» у новорожденных);
- Дегидратацией организма;
- Закупоркой желчевыводящих путей густой желчью.



Для диагностики муковисцидоза большое значение имеет рентгеноскопия легких.

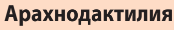
Типичны:
- «бочкообразная» грудная клетка,
- бронхоэктазы,
- ателектазы,
- признаки бронхита, пневмонии и т.д.

Наиболее достоверный тест для диагностики муковисцидоза: ***определение [Cl^-] в поте.***

В норме [Cl^-] в поте = 20–40 ммоль/л. Диагноз муковисцидоза: у детей, если [Cl^-] > 60 ммоль/л; у взрослых, если [Cl^-] > 90 ммоль/л.

Аутосомно-доминантный тип наследования





Арахнодактилия

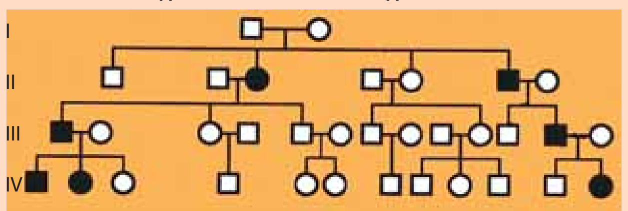


Брахидактилия

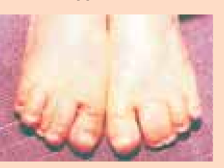


Полидактилия

Родословная семьи с синдактилией



Синдактилия



<u>Анализ родословной.</u> Аномалия наблюдается в каждом поколении. От браков, где у одного из супругов пальцы сращены, а у другого — нормальные, рождаются дети с аномалией. Это один из признаков доминантного наследования. Второй признак, подтверждающий доминантность гена, состоит в том, что от браков, в которых оба родителя здоровы (один брак во II поколении, четыре брака в III поколении), детей с синдактилией нет. Аномалия в одинаковой степени имеется и у мужчин, и у женщин. Отмеченные признаки характерны лишь для случаев «классического» аутосомно-доминантного типа наследования.

Полидактилия



X — сцепленный тип наследования

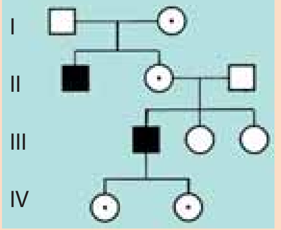
Главной особенностью X-сцепленного типа наследования является отсутствие передачи соответствующего гена от отца сыну, т.к. мужчины гемизиготны по X-хромосоме и передают ее только дочерям.

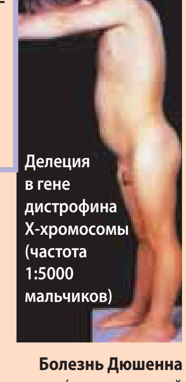
Особенности X-сцепленного рецессивного наследования:

- Заболевания возникают преимущественно у лиц мужского пола;
- Сын никогда не наследует болезни отца;
- Если пробанд женщина (больна фенотипически), ее отец обязательно болен, а также больны все её сыновья;
- От брака больного мужчины и здоровой женщины все дети будут здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья;
- При браке здорового мужчины и гетерозиготной (по патологическому гену) женщины вероятность рождения больного ребенка = 50% для ♂ и 0% для ♀.

X-сцепленные рецессивные формы патологии: дальтонизм, гемералопия («куриная слепота»), гемофилия А и В, миодистрофия Дюшенна...

Родословная семьи с X-сцепленной рецессивной болезнью





Делеция в гене дистрофина X-хромосомы (частота 1:5000 мальчиков)

Болезнь Дюшенна (син. подострый передний полиомиелит) характеризуется развитием атрофических параличей, обусловленных вначале поражением спинного мозга, а затем бульбарных и др. отделов ствола головного мозга. Атрофический процесс может начинаться с мышц верхних конечностей, а затем распространяться на все другие скелетные мышцы. Из-за слабости мышц ног, обычно в области бедер, больным сложно ходить, трудно подняться после падения. При тяжелой форме может быть повреждение сердечной мышцы.



Таблица для определения цветоощущения

Дальтонизм — расстройство цветового зрения.
(Нормальное цветовое зрение — трихомазийное: рецепторы сетчатки реагируют на 3 основных цвета: красный, синий и зеленый).
Выделяют три вида наследственного дальтонизма:

1. Аномальная трихромазия (ослабление восприятия всех цветов);
2. Дихромазия (отсутствие восприятия одного из основных цветов);
3. Монохромазия (сохранение лишь черно-белого восприятия).

Данные ВОЗ: частота дальтонизма у ♂ ≈8%, у ♀ ≈1,5%.

X-сцепленные доминантные формы патологии:
фосфат–диабет,
коричневая окраска эмали зубов,
катаракта....

Особенности X-сцепленного доминантного наследования:

- У больного отца все дочери больны, а все сыновья здоровы;
- Заболевание прослеживается в каждом поколении;
- У больной матери вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от его пола.



Родословная семьи с коричневой окраской эмали зубов

Анализ родословной:
Дети с коричневой окраской зубов рождаются от браков, в которых один из родителей болен, а другой здоров. В случае, если оба родителя имеют нормальную окраску зубов, дети не имеют этой аномалии (2 семьи из IV поколения). В этом поколении обращает на себя внимание то, что из 12 сибсов 4 (все мужчины) имеют нормальную, а 8 (все женщины) — коричневую окраску. Почему дефектный ген унаследовали только женщины? Очевидно, что он находится в X-хромосоме. Только в этом случае данный ген мог оказаться у сыновей, но обязательно должен был попасть к дочерям и проявиться фенотипически. Следовательно, это X-сцепленное доминантное наследование.

Близнецовый метод

Однояйцовые, или монозиготные (**MZ**), близнецы развиваются из одного оплодотворенного яйца (одной зиготы).

Партнеры монозиготной пары имеют полностью идентичные генотипы.



Разнояйцовые, или дизиготные (**ДZ**), близнецы развиваются из одновременно оплодотворенных двумя спермиями двух яйцеклеток.

Партнеры дизиготной пары **генотипически различны.**

<u>Сущность метода</u> — сравнение внутрипарного сходства в популяционных выборках моно- и дизиготных близнецов, позволяющее с помощью специальных формул оценивать относительную роль наследственности и факторов среды в развитии исследуемых признаков, в т. ч. болезней.

Формула Хольцингера

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}} \times 100\,\%; \qquad E = 100 - H\,(\%)\text{, где}$$

H — коэффициент наследуемости,
E — влияние среды,
C_{MZ} — процент конкордантности в группе MZ,
C_{DZ} — процент конкордантности в группе ДZ.

Конкордантность (лат. concordans — согласующийся) в генетике — сходство близнецов по анализируемому признаку

Высокая конкордантность болезни у **MZ**, живущих в разных, резко контрастирующих условиях, или низкая конкордантность — у **ДZ**, живущих в одинаковых условиях, свидетельствуют о наследственном характере данного заболевания.

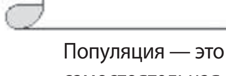
- Сахарный диабет: $C_{MZ} = 65$, $C_{DZ} = 18$;
- Туберкулез: $C_{MZ} = 67$, $C_{DZ} = 23$;
- Эпилепсия: $C_{MZ} = 67$, $C_{DZ} = 3$
- Коклюш: $C_{MZ} = 97$, $C_{DZ} = 94$

Популяционно-статистический метод



Метод позволяет изучать генетическую структуру человеческих популяций, их генофонд, условия и закономерности дрейфа отдельных генов или хромосомных аномалий.
Основа метода — **математический анализ.**

Закон Харди—Вайнберга
Генотипический состав популяции:
$p^2AA + 2pq\ Aa + q^2aa = 1\ (100\%)$,
где:
p — частота доминантного аллеля А,
q — частота рецессивного аллеля а.



Популяция — это самостоятельная, относительно обособленная часть населения, исторически сложившаяся на определенной территории и самовоспроизводящаяся в границах своего ареала; рассматривается как элементарная частица процесса эволюции, способная реагировать на изменения среды перестройкой своего генофонда.

Условия наиболее корректного использования закона Харди–Вайнберга:

1. Достаточно большая, репрезентативная выборка популяции;
2. Преобладание в популяции панмиксий (т.е. «случайных», без подбора партнера по генотипу, вступлений в брак);
3. Отсутствие мутационного давления (т.е. притока аллелей, обусловленных мутагенными факторами).

Пример:

В городе Д. с населением 1 000 000 человек обнаружена амавротическая идиотия (снижение зрения в сочетании с деградацией интеллекта) у 200 человек / рецессивный патологический ген болезни находится в гомозиготном состоянии — aa/.

Вопрос: Какова генотипическая структура популяции города Д?

Решение:

1) $q^2 = 200/1\,000\,000 = 0{,}0002$;
2) $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0{,}0002} = 0{,}01$; т.к. всегда $qa + pA = 1$, то:
3) $pA = 1 - qa = 0{,}99$

Ответ:

Популяция города Д., в целом, состоит из людей, имеющих следующие частоты генотипов:

- *AA* (гено- и фенотипически здоровые) = $p^2 = 0{,}99^2 = 0{,}98$, т. е. 98%;
- *Aa* (гетерозиготные носители) = $2\ pq = 2 \times 0{,}99 \times 0{,}01 = 0{,}0198$, т. е. 1,98%;
- *aa* (гено- и фенотипически больные) = $q^2 = 0{,}0002$, т. е. 0,02%.

Т.о., закон **Харди–Вайнберга** позволил установить частоты доминантных гомозигот *AA* и гетерозигот *Aa*, хотя фенотипически они неразличимы.

Скринирование как метод выявления наследственных форм патологии

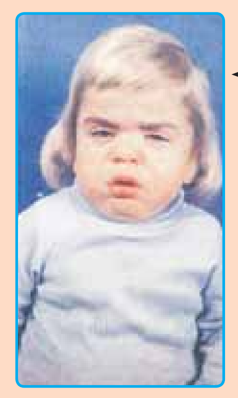
Скринирование (от англ. screen — решето) —
метод массового обследования («просеивания») населения
с помощью простых диагностических (как правило, биохимических) тестов
с целью выявления наследственных расстройств метаболизма.

Некоторые наследственные нарушения обмена веществ, **манифестирующиеся**:					
в первые недели жизни симптомами сходными с клинической картиной сепсиса	в первые месяцы жизни задержкой психического развития, неврологическими симптомами	на первом году жизни гепато-сплено- или гепатоспленомегалией	в раннем детском возрасте симптомами нефролитиаза	в раннем детском возрасте скелетными деформациями	умственной отсталостью после нескольких лет нормального развития
• Фруктоземия • Галактоземия • Гипераммониемия • В-аланинемия • Муковисцидоз	• Муколипидоз тип II • Маннозидоз • Генерализо-ванный гликогеноз • Фенилпировиноградная олигофрения	• Болезнь Херса (гликогеноз VI типа) • Болезнь Гирке (гликогеноз I типа)	• Цистинурия • Первичная гипероксалурия	• Рахит (витамин Д-зависимый) • Рахит (витамин Д-независимый)	• Болезнь Гоше тип III • Метахроматическая лейкодистрофия

Частота генных болезней:
высокая — 1 на 10 000 человек
средняя — 1 на 10 000–40 000 человек
низкая — 1 на > 40 000 человек



Выявленные болезни



Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлера) — рецессивная, сцепленная с Х-хромосомой форма патологии, в основе которой — ферментативный дефицит расщепления гликозаминогликанов /ГлАмГ/ (нерасщепленные ГлАмГ накапливаются в различных органах и тканях). Диагноз основан на идентификации выделяющихся с мочой ГлАмГ. Основные проявления: черепно-мозговые аномалии, деформация позвоночника и грудной клетки, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, поражения сердца, отставание в росте, помутнение хрусталика.

Дерматоглифический метод



Самый первый отпечаток пальца вместо подписи — первый шаг метода

Дерматоглифика (от греч. derma — кожа, glypho — гравирую, вырезаю) — изучение деталей рельефа кожи ладоней и стоп.

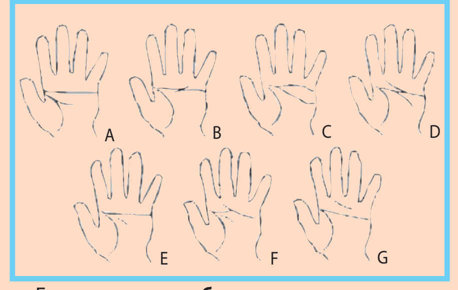
Метод применяется для диагностики хромосомных и ряда моногенных заболеваний.

Анализу подвергаются:

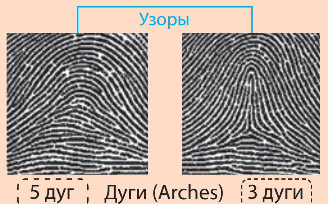
1. Анатомические особенности дермы (состояние потовых пор и эпидермальных гребешков);
2. Сгибательные складки пальцев, ладоней и стоп;
3. Собственно дерматоглифические признаки, т. е. узоры дермы (дуги, петли, завитки).



Положение трирадиуса в норме и при болезни Дауна



Единственная **сгибательная складка** ладони («обезьянья складка») — SC (Simian crease) классическая (A) и ее варианты (B–G)

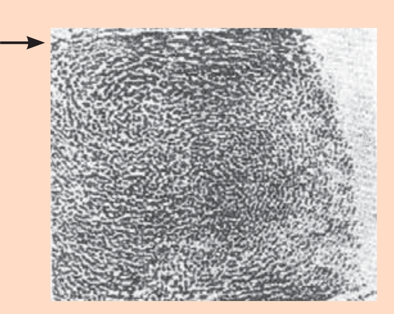


5 дуг Дуги (Arches) 3 дуги

Наличие 5 и более дуг — диагностический признак синдрома XXY, триплоидии X, трисомии 18, псевдогипопаратиреоидизма, ломкой X-хромосомы и др.

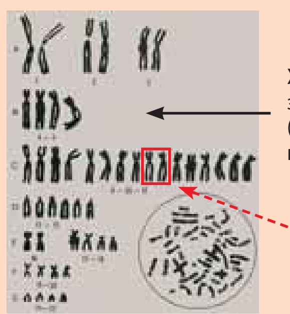
Диссоциация эпидермальных гребешков (гребешки прерываются в виде коротких, деформированных сегментов, хаотично образующих узорные поля, вместо плавного хода более или менее паралелльных линий нормальных узоров).

Встречается при альбинизме, семейной амавротической идиотии, хромосомных болезнях — трисомии 13, 18, 21 и т.д.



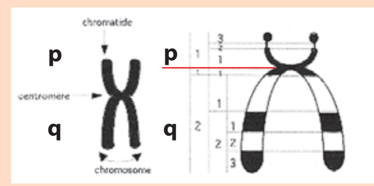
Цитогенетический и молекулярно-цитогенетический методы

1. Исследование кариотипа
(т. е. количества и структуры хромосом)



Хромосомный набор здоровой женщины (Денверская классификация)

половые X-хромосомы



портрет хромосомы

Количество X-хромосом = Количество телец Барра +1



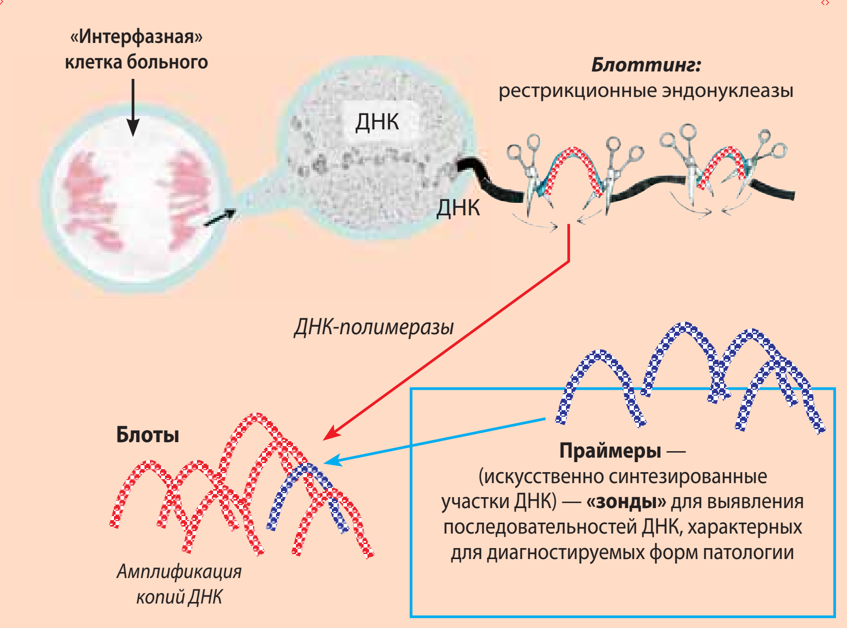
Ядро эпителиальной клетки слизистой полости рта (*буккальный тест*)



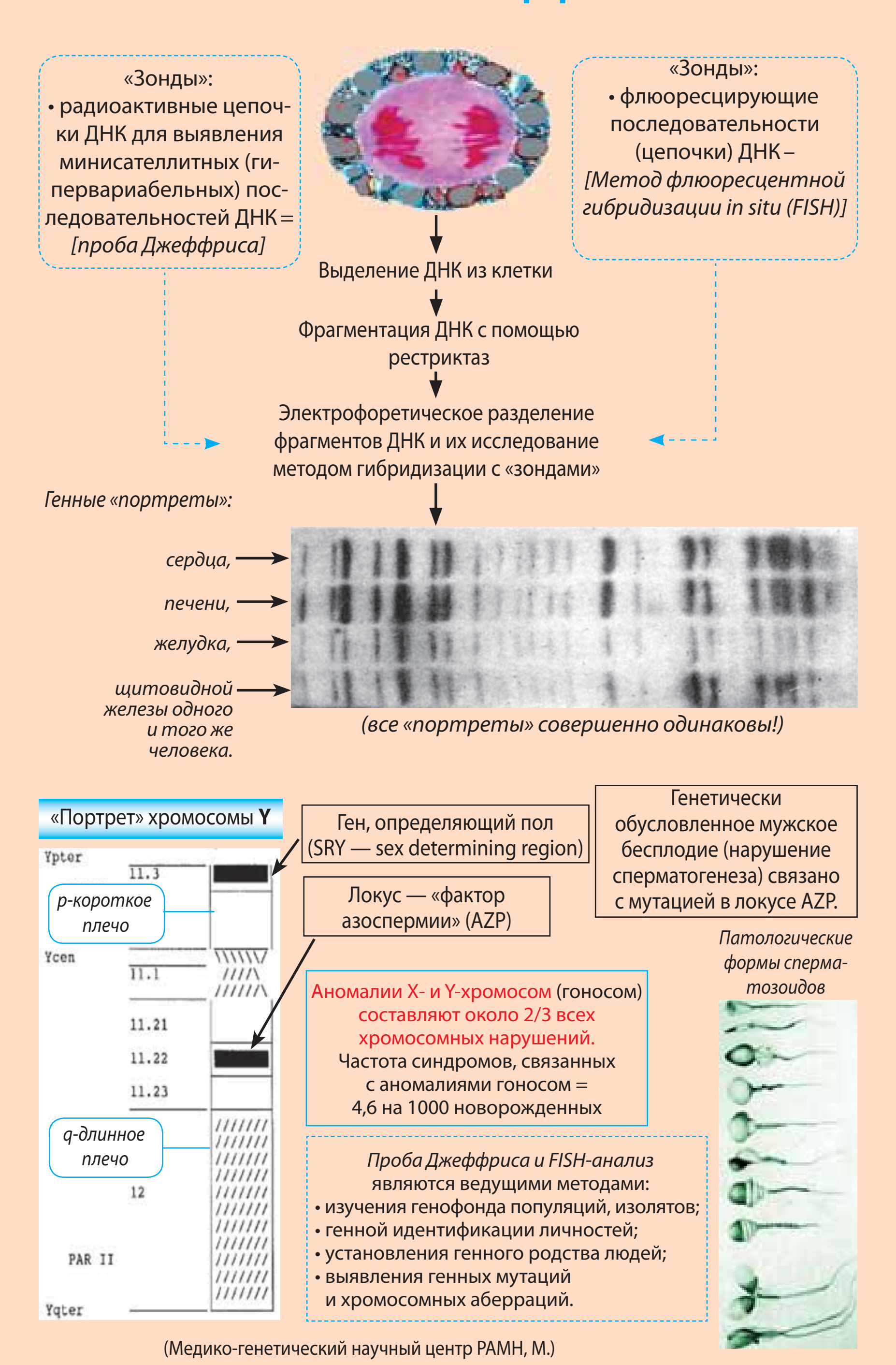


Половой хроматин (тельце Барра) /указан стрелками/

2. Полимеразная цепная реакция



Генетические «портреты»



(Медико-генетический научный центр РАМН, М.)

Хромосомные болезни (общие сведения)

Хромосомные аномалии наблюдаются примерно в 1% случаев на 180 живорожденных. Они возникают как в аутосомах, так и в гоносомах.

Формула кариотипа

1. Вначале указывается общее число хромосом — 46, 47…
2. Далее указывается состав половых хромосом — XX, XY, XXY.
3. Добавочная аутосома — «+» (например, 47, XX, 21+ — трисомия по 21 паре).
   Утрата целой аутосомы — «–» (например, 45, XX, 21– — моносомия по 21 паре).
4. Короткое плечо хромосомы — «р» (например, 46, XX, 5р — делеция короткого плеча хромосомы 5), длинное плечо хромосомы — «q».
5. Районы и сегменты плеча нумеруются арабскими цифрами от центромеры к теломере (например, символ 1р22 — это второй сегмент в районе 2 короткого плеча аутосомы 1.
6. Транслокация — «t» с расшифровкой в скобках /например, 45, XX, t(14, 21) — транслокация с 14 на 21/.

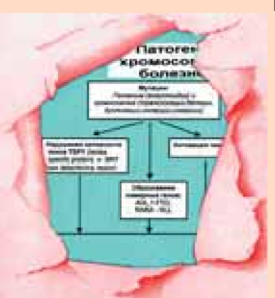
Аутосомные хромосомные болезни (примеры):
..**1q4 Monosomy**: микроцефалия, брахицефалия, умственная отсталость, гипоспадия, крипторхизм, эпикант, пороки сердца;
..**4p Monosomy (синдром Вольфа):** низкий вес при рождении (<2000 г), микроцефалия, долихоцефалия, короткие руки, гипоспадия, крипторхизм, задержка психомоторного развития, тетрада Фалло и др. пороки сердца;
..**5p:** брахидактилия, синдактилия, дисплазия тимуса, сложные пороки сердца;
..**10q2 Trisomy**: тяжелое отставание в умственном и физическом развитии, аномалии почек, пороки сердца;
..**12q**: расщепление губы и неба, дефект межжелудочковой перегородки.

Большинство хромосомных болезней, обусловленных анэуплоидиями, не передаются из поколения в поколение.

Структурные перестройки (инверсии, транслокации и др.), как правило, передаются с дополнительными перекомбинациями, которых не было у родителей.

Хромосомные болезни характеризуются множественными поражениями без определенного патогенетического звена.

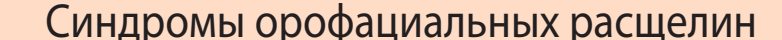
Клинические проявления хромосомных болезней варьируют от незначительных аномалий до множественных пороков, несовместимых с жизнью.



Предрасполагающим фактором возникновения анеуплоидий является возраст матери старше 35 лет.

Примерно $^{1}/_{3}$ аномалий связана с изменением числа хромосом, 35% составляют хромосомные аберрации. Изменения числа половых хромосом составляют ~35% в общей структуре хромосомных анеуплоидий.

Хромосомные болезни, сцепленные с полом:
Синдром Шерешевского–Тернера 45, X; Синдром Клайнфельтера 47, XXY; Синдром трисомии X; 49, XXXXY; 49, XXXXX; XYY и др.



Синдромы орофациальных расщелин

Известно более 150 таких синдромов. Они возникают при аномалиях ~ 50% хромосом: №1; 3; 4; 5; 7; 10; 11; 13; 14; 18; 21 и половой X-хромосомы.



Синдромы расщелин губы и/или неба занимают 2-е место среди всех пороков развития.

Среди синдромов имеются моногенные, мультифакториальные и **хромосомные формы** патологии.

Хромосомные болезни, сцепленные с X-хромосомой

Синдром трисомии-X

Кариотип XXX
встречается с частотой
≈ 1–1,4 на 1000 ♀



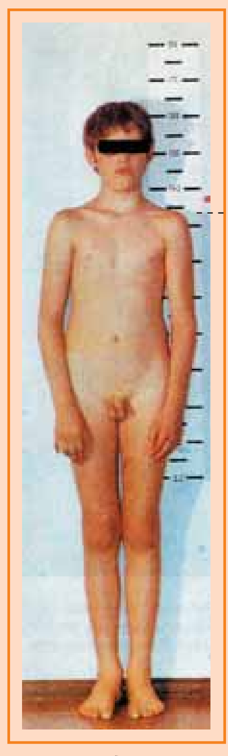
2 тельца Барра в ядре эпителия слизистой рта (буккальная проба)

Основные проявления:

- недоразвитие яичников;
- гипоплазия матки;
- вторичная аменорея;
- бесплодие;
- преждевременный климакс;
- снижение интеллекта;
- наклонность к шизофрении.



Больная 10 лет с XXX-комплексом половых хромосом



Синдром Клайнфельтера (больному 10 лет)





Синдром трисомии-X (вверху — аномалии костного скелета лица, вывих хрусталика; внизу — низкий рост, кифоз грудного отдела позвоночника)

Генетическая особенность синдрома Клайнфельтера: разнообразие цитогенетических варинтов и их сочетаний (мозаицизм). Возможные кариотипы:
47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY;47, XYY; 48, XYYY; 49, XXYY; 49, XXXYY.
Наиболее частый вариант — 47, XXY : (2–2,5 случая на 1000 новорожденных мальчиков)

Основные проявления: высокий рост, непропорционально длинные конечности, habitus женского типа, евнухоидизм, гипоплазия яичек, нарушение сперматогенеза, бесплодие, гинекомастия, склонность к ожирению; начиная с периода полового созревания — увеличение титра гонадотропинов в моче, выделение 17-кетостероидов с мочой — на нижней границе нормы; разнообразные нарушения психики (апатия, безынициативность, нередко — умственная отсталость).

Синдром Шерешевского–Тернера (синдром ХО)

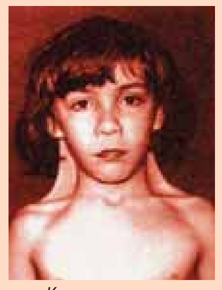
Моносомия по хромосоме Х
встречается ~ в 1% всех зачатий
(среди спонтанных абортов — в 18,5%).

Основные проявления:

- **Низкий рост** (у детей — задержка окостенения скелета, нарушение слияния эпифизов с метафизами), возможно развитие кифоза, сколиоза, слияние или укорочение тел позвонков. Уровень гормона роста в крови нормален или даже увеличен.
- **Половой инфантилизм** (дисгенезия гонад; первичная аменорея; недоразвитие вторичных половых признаков из-за резкого снижения уровня эстрогенов в организме).
- **Бесплодие**.
- Умственная отсталость (не часто!).
- Больные выглядят старше своего возраста.
- Крыловидная кожная складка на шее (не всегда!).
- Деформированные ушные раковины.
- Множественные родимые пятна на коже.



Больная 23 лет. Рост 140 см; преобладание нижней половины тела над верхней (евнухоидный признак), короткая с широким основанием шея («шея сфинкса»), грудные железы отсутствуют, расстояние между грудными сосками увеличено



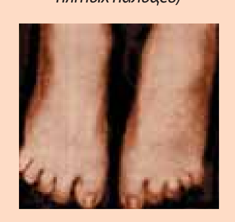
Короткая шея; выраженная крыловидная шейная складка; деформированные, низко расположенные уши



Низкое расположение линии роста волос («волосатая шея»)



Аномалия кистей (здесь — искривление пятых пальцев)



Аномалия стопы («пальцы — запятые»)

Решающее значение для диагностики синдрома Шерешевского–Тернера имеет цитологическое исследование: определение полового хроматина (отсутствие тельца Барра) и кариотипа (отсутствие одной Х-хромосомы).

Возраст матери при рождении больного ребенка, в отличие от синдрома Дауна, не определяет риск развития синдрома Шерешевского–Тернера!



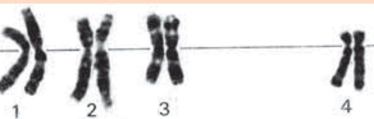
Единственная половая Х-хромосома при синдроме Шерешевского–Тернера

Болезнь Дауна



Больная 14 лет

Болезнь Дауна — хромосомная форма патологии; встречается с частотой 1:700–1:800

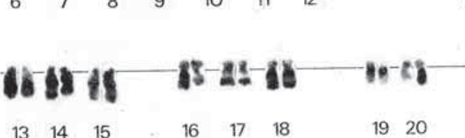




Больной 9 лет

XY

t(21q22q)

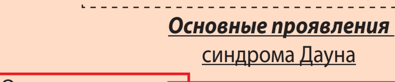


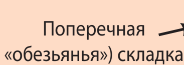
Транслокационный вариант (~4%)

21 22

Трисомный вариант (~95% всех больных)

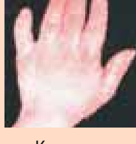
Мозаичный вариант (~1%) = нормальное количество клеток/трисомные клетки (чем меньше это соотношение, тем более выражен синдром Дауна)







Поперечная «обезьянья») складка



Короткие пальцы, искривленный мизинец при болезни Дауна

Основные проявления синдрома Дауна

Отставание в физическом развитии, низкий рост

«Диагноз на лице»:
- небольшая голова со скошенным затылком
- косые глазные щели
- эпикант
- маленькие деформированные уши
- полуоткрытый рот с выступающей нижней челюстью

Разнообразные пороки развития
- пороки сердца (часто!)
- дефекты желудочно-кишечного тракта
- пороки развития почек и мочевых путей

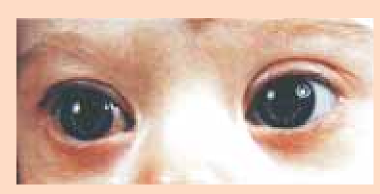
Отставание в психическом развитии, слабоумие

Склонность к инфекционным и опухолевым заболеваниям



Возраст роженицы (лет):	Риск синдрома Дауна у ребенка:
до 20	1/2325
25–29	1/1204
35–39	1/285
40–44	1/100
45 и >	1/45

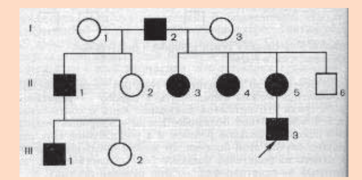
NB! Примерно 20% случаев синдрома Дауна связано со старением сперматозоидов отца больного



Эпикантус (от эпи- + греч. kanthos — угол глазной щели) — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели

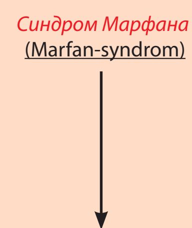
(фото по R. Witkowski, O. Procop, E. Ulrich)

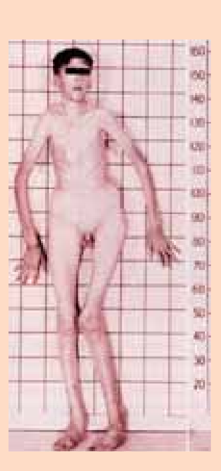
Аутосомно-доминантные формы патологии



Родословная семьи с синдромом Марфана (вариант)

Синдром Марфана
(Marfan-syndrom)





Характеризуется накоплением в организме свободных или слабо связанных с белками кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) типа хондроитинсерной и гиалуроновой кислот, отражающим нарушение метаболических процессов в эластических и коллагеновых волокнах.

Основные проявления

Нарушения костно-суставной системы (астеническое тело-сложение, аномально высокий рост, сколиоз, деформация грудины, арахнодактилия, разболтанность суставов)

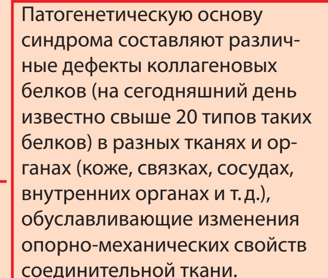
Патология сердечно-сосудистой системы (расширение аорты и границ сердца, акроцианоз)

Нарушение зрения (двусторонний вывих хрусталика)

Синдром Элерса–Данло — это гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани (коллагенопатий), общими клиническими признаками которых являются:

1. Гипермобильность (разболтанность, привычные вывихи) суставов;
2. гиперрастяжимость кожи;
3. хрупкость тканей (повышенная ранимость кожи и сосудов).

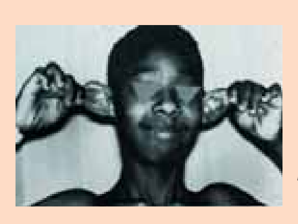
Синдром Элерса–Данло
(Ehlers–Danlos syndrom)



Патогенетическую основу синдрома составляют различные дефекты коллагеновых белков (на сегодняшний день известно свыше 20 типов таких белков) в разных тканях и органах (коже, связках, сосудах, внутренних органах и т. д.), обуславливающие изменения опорно-механических свойств соединительной ткани.







Синдром, возможно, является *самым распространенным наследственным заболеванием соединительной ткани* (частота — не менее 1:5000)

(фото по V.A. McKusick)

Биологическое моделирование наследственных заболеваний. Таргетинг

Известен ряд природных генетических болезней животных аналогичных заболеваниям человека: гемофилия у собак, атеросклероз у свиней. Изучение таких болезней весьма плодотворно для медицинской генетики; однако их обнаружение — дело весьма не простое. Поэтому, проводятся исследования по моделированию наследственных заболеваний человека у экспериментальных животных. Основу таких работ составляет таргетинг. С помощью этого метода удалось вывести животных с самыми различными генными и хромосомными болезнями.

Таргетинг (от англ. target — цель, «стрельба по мишеням») — это целенаправленное изменение определенных генов за счет гомологичной рекомбинации последовательностей, находящихся в хромосоме, с искусственно введенными в клетку последовательностями ДНК.

Схема получения трансгенных животных



Таргетинг среди млекопитающих осуществлен в настоящее время только у мышей. Животного с геномом, измененным путем парасексуальных операций, называют *трансгенным*

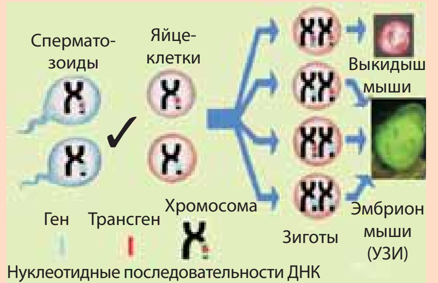
Все эти мыши «награждены» трансгеном ⇨

Трансгеноз (перенос генов из одного организма в другой) позволяет:

1. Выключать («нокаутировать») обе аллели какого-либо гена с целью выяснения его роли в организме (метод потери функции [англ. loss of function]);
2. Вводить функционирующий ген, кодирующий синтез необычного для организма продукта (метод приобретения функции [англ. gain of function]). При этом возможно получить ответы на разные вопросы медицинской генетики: «Что произойдет в организме, если нормальный ген лишится нормальной регуляции?»; «Что произойдет, если ген изменит свою структуру, т.е. мутирует, но останется под нормальным контролем?» и т.д.

NB! *Разрабатывать принципиально новые методы профилактики и лечения болезней!*

Схема действия трансгена



Модели болезней человека (примеры)

- Мыши с нокаутированным apo-E геном воспроизводят признаки гиперлипопротеинемии III типа: высокий уровень холестерина и триглицеридов в плазме, атеросклеротическое повреждение артерий в трехмесячном возрасте и т.д.
- Мыши с нокаутированным геном бета-глобина манифестируют признаки бета-талассемии (широко распространенная форма анемии).
- Инактивация гена, кодирующего синтез «белка-хантингтона», вызывает у мышей признаки болезни Хантингтона.

Общая патофизиология клетки

Повреждение клетки — ЭТО генетически детерминированные или приобретенные ИЗМЕНЕНИЯ *метаболизма, физико-химических параметров, конформации макромолекул, структуры клетки*, ведущие к нарушению ее жизнедеятельности.

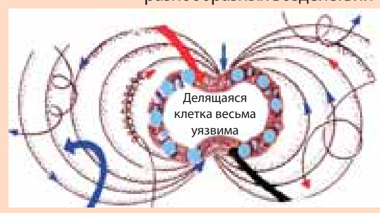
Оценку таких изменений [их патогенетическое (–) и/или саногенетическое (+) значение] для жизнедеятельности организма больного, в конечном итоге, осуществляет врач в зависимости от конкретных обстоятельств развития болезни: этиологических факторов, реактивности организма, а также — масштабности повреждений клеток, выполняемой ими функции и т. д.

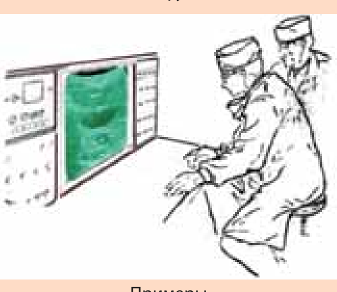
Этиологические факторы

Физические воздействия:
- механические,
- температурные,
- лучевые,
- электрические,
- электромагнитные,
- осмотические...

Химические факторы:
- производственные вещества,
- пестициды, гербициды;
- кислоты, щелочи;
- лекарственные препараты…

Клетки в поле разнообразных воздействий





Примеры *противоречивости интрацеллюлярных изменений, характеризующих повреждение клетки:*

- ✓ В условиях гипоксии переход на анаэробный гликолиз (энергодефицит), с одной стороны, приводит к снижению функциональной активности (–), а с другой — обуславливает возможность более продолжительного сохранения структурной целостности клетки (+);
- ✓ В условиях патогенного воздействия ксенобиотиков активация процессов перекисного окисления липидов, с одной стороны, способствует их обезвреживанию (+), а с другой — может вызывать повреждение собственных мембран (–);
- ✓ Активация лизосомальных ферментов при воздействиях повреждающих факторов, с одной стороны, может способствовать их инактивации (+), а с другой — вызывать аутокаталитические процессы (–);
- ✓ Набухание митохондрий, с одной стороны, приводит к увеличению теплообразования и активации ферментов (+), а с другой — к уменьшению образования макроэргов (–)…

Биологические факторы:
- вирусы,
- бактерии,
- простейшие одноклеточные,
- прионы,
- инфекционные экзо- и эндотоксины,
- биологически активные вещества организма человека.

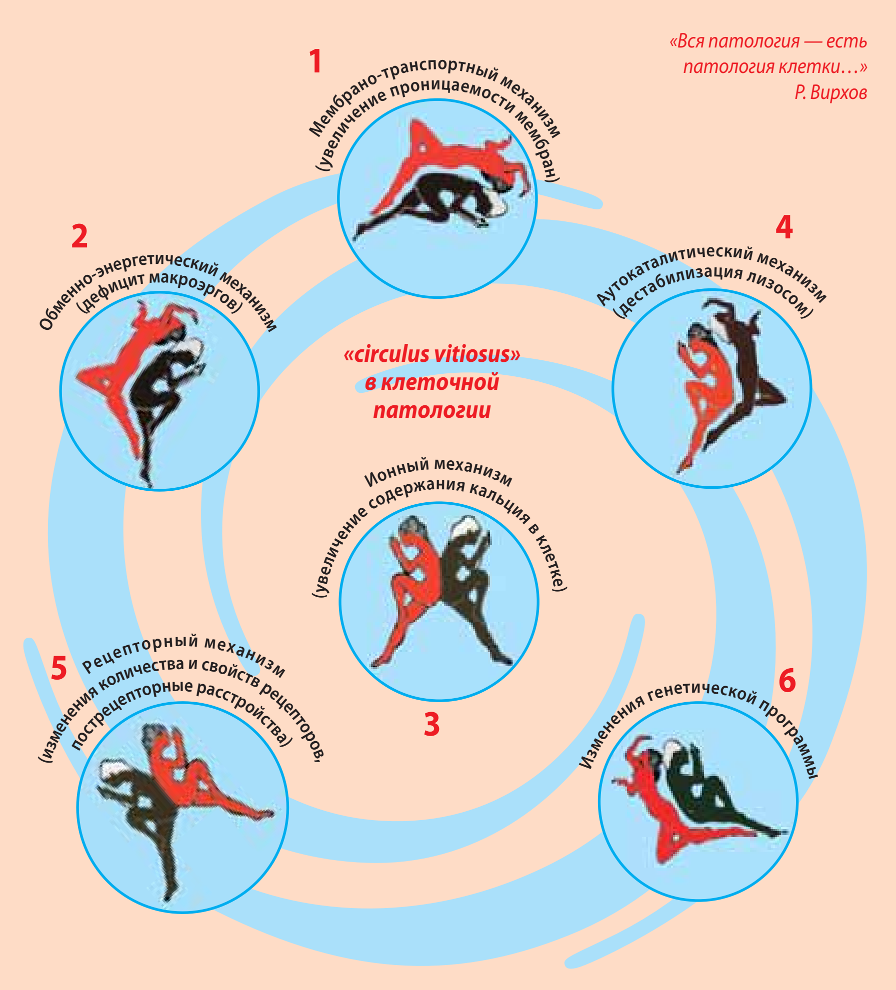
Условные (в т.ч. психогенные) раздражители

Этиологические факторы могут реализовать свое патогенное влияние на клетку прямым путем или опосредованно: через нервную систему, изменения кровоснабжения клетки, биологически активные вещества, отклонения pH среды и других физико-химических параметров…

Виды повреждения клеток

Первичные (наследственные)	*Вторичные* (приобретенные)
Специфические (только при данных воздействиях)	*Неспецифические* (при различных воздействиях)
Тотально-клеточные	*Парциальные* (отдельных структур)
Обратимые (отек клетки, набухание митохондрий...)	*Необратимые* (фрагментация, некроз, апоптоз)

Общетиповая реакция клетки на повреждающие воздействия

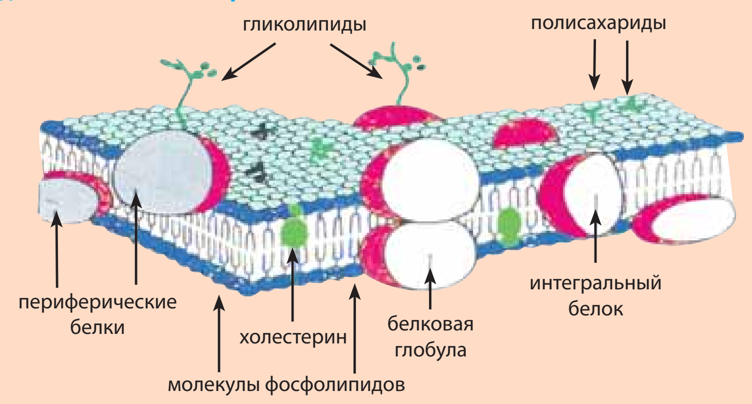


Их — 6!!! общетиповых механизмов реагирования клеток на различные воздействия:

- Каждый из них в отдельности «противоречив» для жизнедеятельности клетки (т.е. одновременно может иметь патогенетическое и саногенетическое значение — при различных критериях оценки).
- Все они взаимосвязаны (формируют так наз. «*circulus vitiosus*» — порочный круг в клеточной патологии).
- Вхождение в порочный круг — это и есть общая неспецифическая реакция клетки на патогенные воздействия!!! (в отличие от 5 и 6 1, 2, 3 и 4 механизмы всегда патогенетически значимы).
- Попадание в порочный круг возможно через любой из 6 «входов».
- Патогенетическая терапия (на клеточном уровне!) самых разнообразных болезней заключается в прерывании общетипового порочного круга.

Основные механизмы повреждения клетки

Модель клеточной мембраны



Механизмы активации аутокаталитических процессов (дестабилизации лизосом):

⇧ Проницаемость мембран;

Энергодефицит.

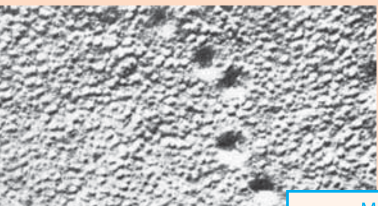
Механизмы прямого повреждения мембран:

1. Активация перекисного окисления липидов;
2. Активация эндогенных фосфолипаз;
3. Растяжение (осмотическое) мембран;
4. Адсорбция на мембранах поликатионов и амфифильных соединений.

Механизмы развития ионного дисбаланса:

- Нарушение проницаемости мембран;
- Развитие энергодефицита;
- Нарушение метаболизма (⇧⇧ распад гликогена, ⇧⇧ катаболизм белка, расстройства кислотно-основаниевого равновесия…)

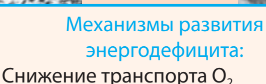
Так выглядит поверхность клетки, «атакованной» фактором роста (Ин-т цитологии АН РФ)



А так выглядит лунная поверхность (Крымская астрофизическая обсерватория)

Механизмы нарушения рецепции:

- ⇧⇩ Синтез/разрушение рецепторов
- Изменения свойств рецепторов (конформация, блок лигандами, нарушения среды — ионный дисбаланс, ⇧⇩ pH)
- Пострецепторные изменения (⇩ внутриклеточная передача рецепторного сигнала)



Механизмы развития энергодефицита:

Снижение транспорта O_2 и субстратов окисления через цитолемму

Нарушение депонирования субстратов окисления и их мобилизации

Уменьшение процессов окисления

Разобщение процессов окисления

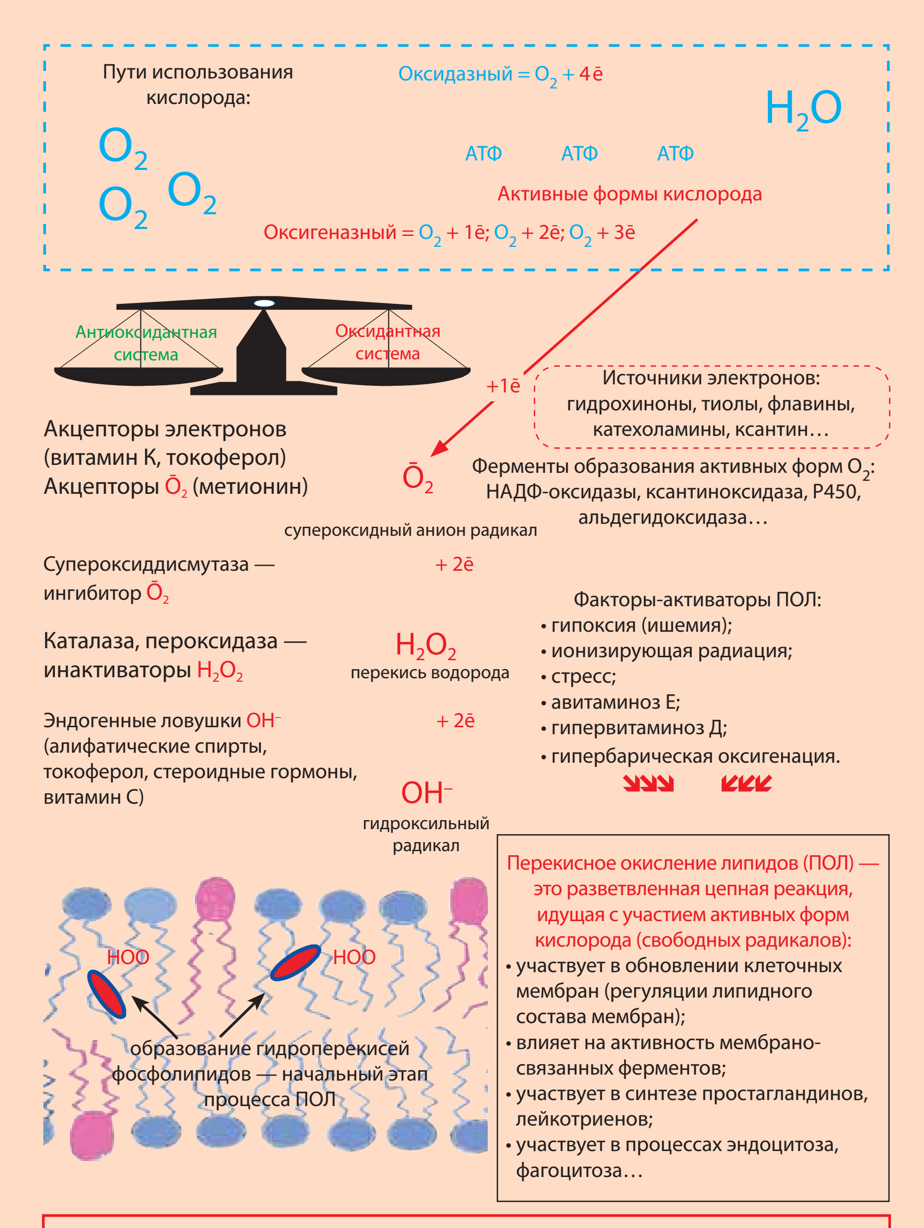
Нарушение транспорта макроэргов

Снижение утилизации макроэргов

Механизмы нарушения генома:

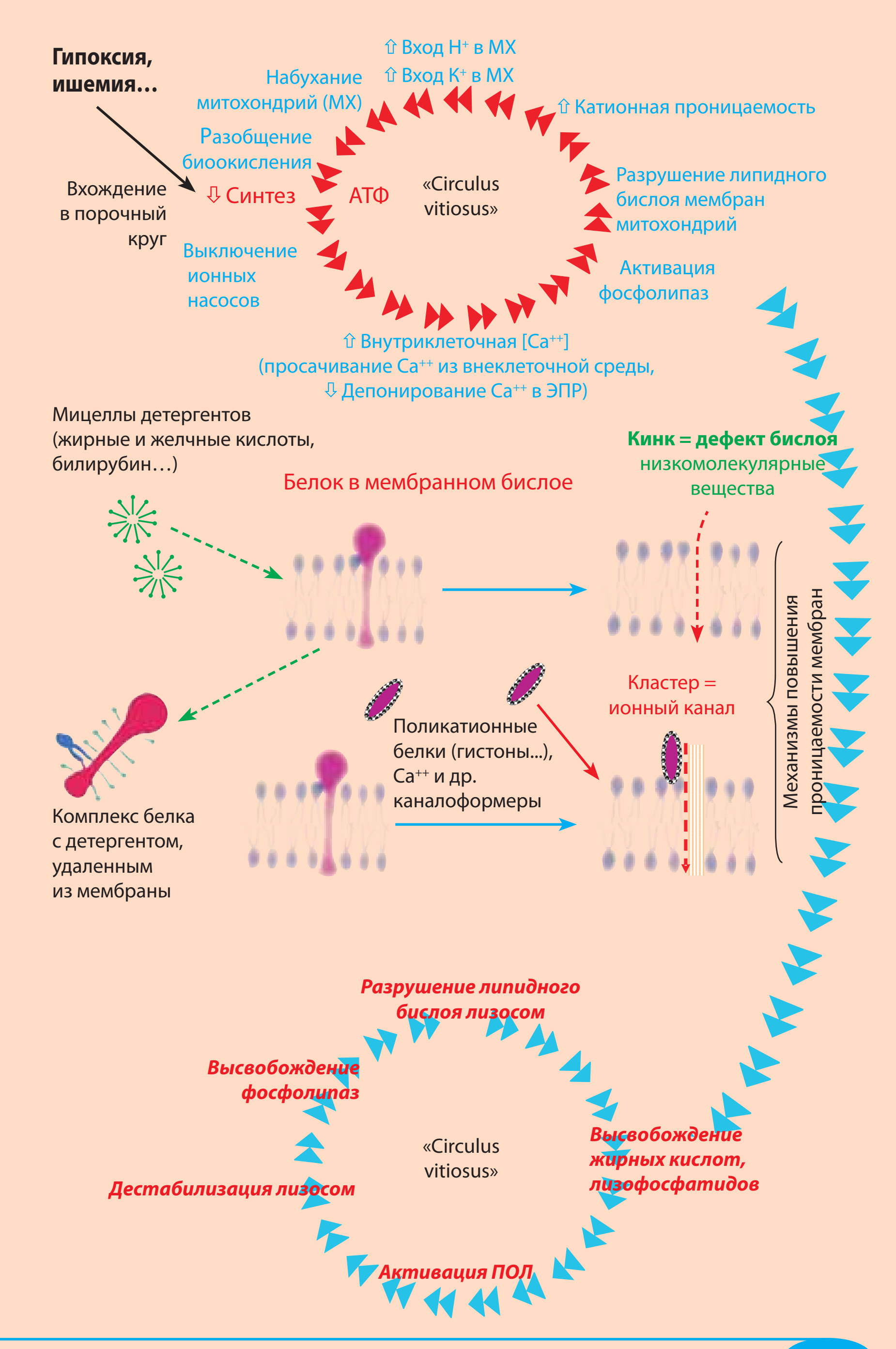
- Мутации;
- Внедрение чужеродной генетической информации;
- Эпигеномный механизм (⇧⇩ активность нормальных генов).

Перекисное (свободно-радикальное) окисление липидов

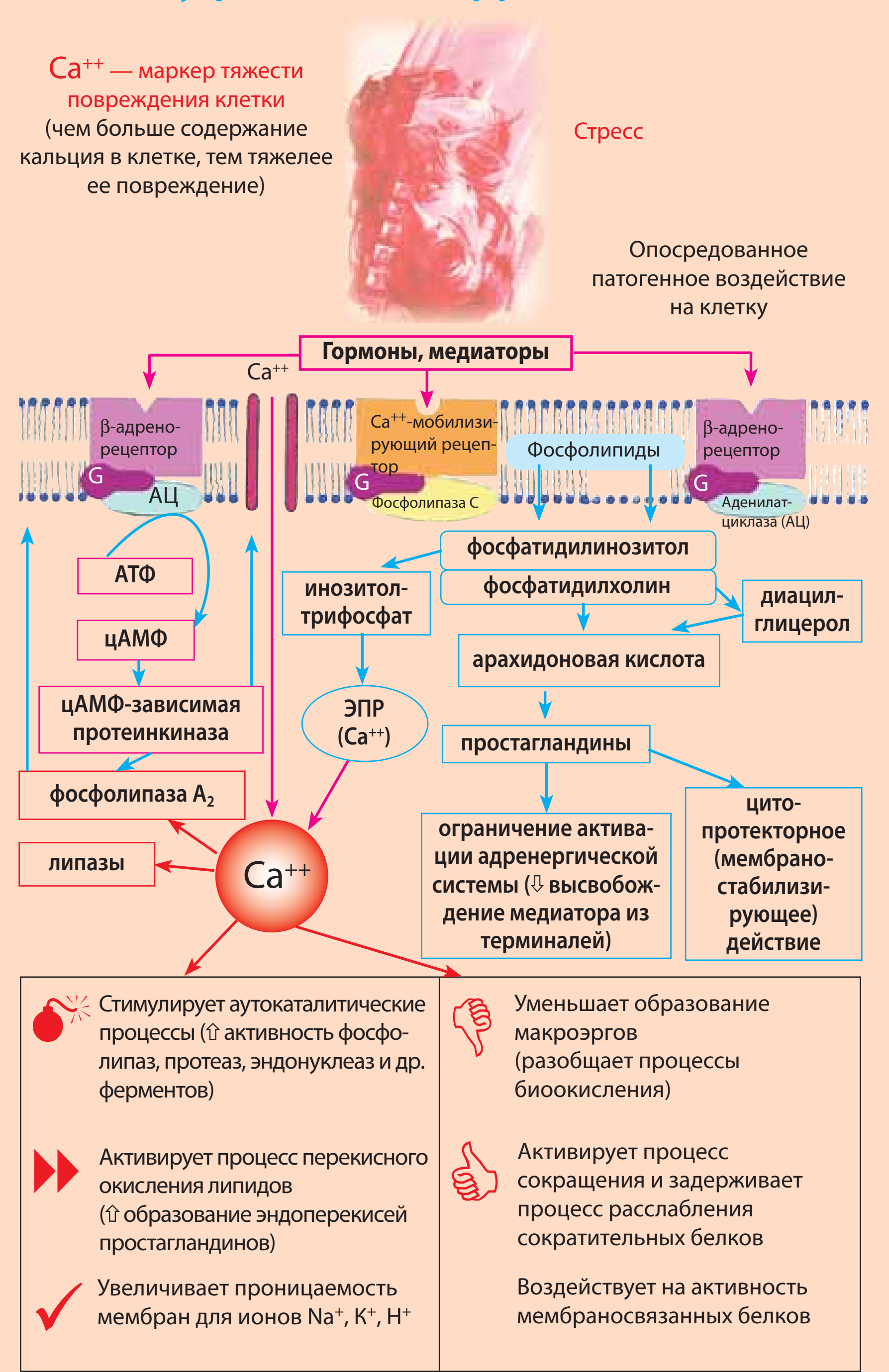


ПОЛ играет существенную роль в патогенезе опухолей, атеросклероза, ишемических повреждений сердца, мозга, почек, в развитии стресса — «свободно-радикальные болезни»

«Порочные круги» в клеточной патологии



Внутриклеточные эффекты кальция



Синтез и эффекты оксида азота (NO)

Активация эндотелиальной, нейрональной, макрофагальной NO-синтазы

Синтазный путь образования NO

Ишемия, гипоксия головного мозга, стресс и т.д

⇩

Увеличение синтеза возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат, L-гомоцистеинат и др.)

⇩

Активация NMDA-рецепторов (подкласс глутаматных рецепторов)

⇩

Раскрытие NMDA-зависимых Ca^{++}/Na^{+} каналов

⇩

Увеличение поступления Ca^{++} в нейроны

⇩

Активация Ca^{++}-кальмодулин зависимой NO-синтазы (нейрональной)

⇩

L-аргинин

«NO — фактор патогенеза!»

Нитраты/нитриты (пищевые продукты, питьевая вода…), медикаменты (нитроглицерин …)

⇩

NO_3 (нитратный ион)

$+e^-$ → NO_2^-

$+e^-$

нитроредуктазный путь образования NO

NO

+ супероксидный анион радикал

Пероксинитрит ($ONOO^-$)

супероксиддисмутаза

Нитротирозин

Базовые (физиологические) эффекты

[при ⇧ конститутивной NO-синтазы]:

- расслабление гладких мышц сосудов сердца и др. органов и тканей (вазодилатация);
- активация растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов (⇩ адгезии/агрегации тромбоцитов);
- активация синтеза «белков теплового шока» HSP-70 (цитопротекторное действие);
- ингибирование клеточной пролиферации в стенке сосудов (антисклеротическое действие);
- влияние на пластические процессы, синтез и секрецию нейромедиаторов в нейронах;
- ⇧цГМФ⇨⇧выход Ca^{++} (из нейрона)

Патогенные эффекты

[при ⇧ индуцибельной NO-синтазы]:

- ⇧ окисление белков, липидов;
- инактивация ферментов (в т.ч. митохондриальных);
- ⇧ проницаемость мембран (набухание нейронов);
- повреждение ДНК (апоптоз, опухолевая трансформация клетки).



«NO — фактор саногенеза!»

Дефицит NO

\# Артериальная гипертензия (системная)
\# Легочная гипертензия (прекапиллярная)
\# Диабетическая ангиопатия…

Апоптоз

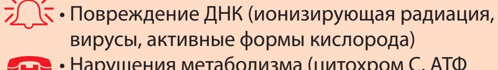
Апоптоз — генетически программируемая энергозависимая форма гибели клеток.
Избыточность/недостаточность апоптоза рассматривается как важный патогенетический фактор развития самых разнообразных болезней: аутоиммунных форм патологии (тиреоидит Хашимото, сахарный диабет), опухолей, инфекционных болезней (вирусный гепатит…), СПИДа, нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), инфаркта миокарда…

Сигналы — инициаторы апоптоза

I стадия
Инициация апоптоза
вне- и внутриклеточными сигналами



- Дефицит факторов роста (цитокины, гормоны)
- Возбуждение FAS-рецепторов белками семейства ФНО (фактор некроза опухолей)



- Повреждение ДНК (ионизирующая радиация, вирусы, активные формы кислорода)
- Нарушения метаболизма (цитохром С, АТФ поврежденной клетки) …

II стадия
Включение генетической программы апоптоза

Экспрессия генов — индукторов апоптоза:
Bad, Bcl-xS, Bax, c-jun, Apaf-1, P^{53}

Репрессия генов — ингибиторов апоптоза:
Bcl-2, Bcl-XL, Bc12…

III стадия
Реализация генетической программы апоптоза

G-белок ⇨ фосфолипазаС ⇨ диацилглицерол/инозитолтрифосфат ⇨⇨⇧ вхождение Ca^{++} в клетку

Активация аспартатспецифических цистеиновых протеаз — («caspases»)

Активация эндонуклеаз

☠ фрагментация ДНК, деградация пуринов

☠ деструкция белков цитоскелета

☠ разрушение ядерных белков (структурных и регуляторных)

фагоцитоз апоптозных тел без повреждения тканей

Флюоресцентная микроскопия:

Нормальные ядра гепатоцитов

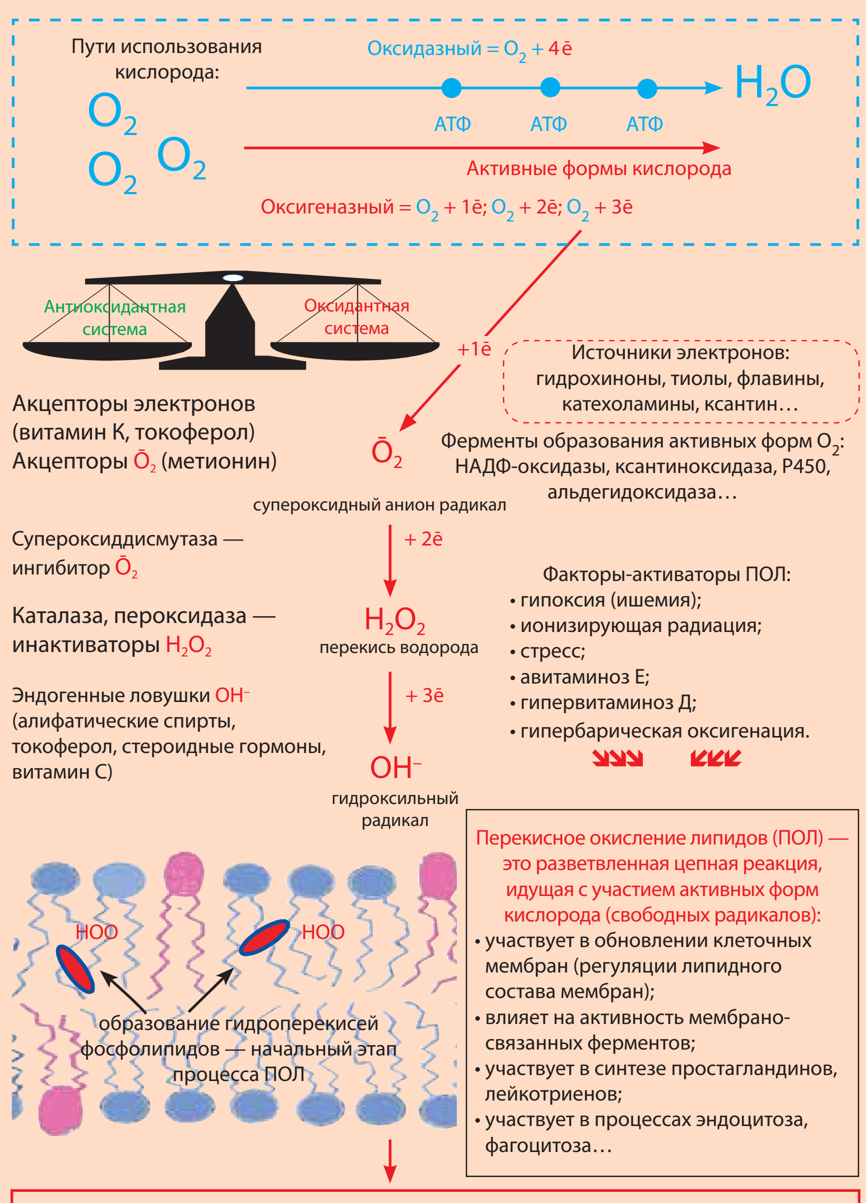
Апоптозные тела (фрагментация ядер гепатоцитов и конденсация хроматина)

Признаки апоптоза

Нормальная ДНК

Фрагментация ДНК при апоптозе — «ДНК-лестница», выявляемая с помощью электрофореза

Перекисное (свободно-радикальное) окисление липидов



Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — это разветвленная цепная реакция, идущая с участием активных форм кислорода (свободных радикалов):

- участвует в обновлении клеточных мембран (регуляции липидного состава мембран);
- влияет на активность мембрано-связанных ферментов;
- участвует в синтезе простагландинов, лейкотриенов;
- участвует в процессах эндоцитоза, фагоцитоза…

ПОЛ играет существенную роль в патогенезе опухолей, атеросклероза, ишемических повреждений сердца, мозга, почек, в развитии стресса — «свободно-радикальные болезни»

Эмбриональная стволовая клетка (общие сведения)

ЭМБРИОНАЛЬНУЮ СТВОЛОВУЮ КЛЕТКУ (ЭСК) впервые выделил из внутриклеточной массы четырехдневного человеческого эмбриона Джеймс Томпсон.
(Университет штата Висконсин, США; 1998)



«Адам и Ева»

Наряду с открытием двойной спирали ДНК и расшифровкой генотипа человека открытие ЭСК вошло в число трех главных событий биологии XX века. Применение ЭСК в медицине позволит, по мнению специалистов, справиться со многими «проблемными» заболеваниями человечества, включая рак, сахарный диабет, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, травматические разрывы спинного мозга, острые лейкозы, аутоиммунное бесплодие, инфаркт миокарда и др.



Оплодотворенная яйцеклетка

Этапы развития ЭСК

На самом первом этапе ЭСК характеризуется тотальной полипотентностью (тотипотентностью): из двух таких клеток может развиться весь организм человека.

Выделяют также этапы мульти-, плюри- и полипотентности. На последнем из них ЭСК может дифференцироваться в различные органы и ткани. Мульти- и плюрипотентные клетки используют для выращивания специализированных клеток (но не органов!). ЭСК обладают неограниченным потенциалом пролиферации и способностью встраиваться в любые ткани, имеющие т. н. «стволовые» пространства.

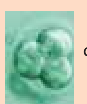
В странах, где искусственное прерывание беременности не запрещено, ЭСК получают из абортивного материала. В других странах для этого используют эмбрионы, выращенные *in vitro* (впервые искусственно выращенные ЭСК получил Рональд Мак-Кей, Национальный институт неврологических расстройств, штат Мериленд, США).

Где-то в этой клеточной массе находятся ЭСК-клетки, наделенные «бессмертием», которое можно выявить при их культивировании *in vitro*. В настоящее время удача выделения таких клеток не превышает 5%.

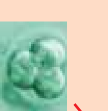
ЭСК

ЭСК — это «слепые, глухие, немые, не имеющие своего лица» клетки

Это провизорные клетки (своеобразные кассеты с генетической программой) — облигатный этап развития ЭСК.



На этом этапе экспрессируются судьбоносные для ЭСК *(genes homeotiques): Hox A,B,C и D*



Группе Мак-Кея впервые с помощью ЭСК удалось вылечить болезнь Паркинсона в эксперименте на мышах. Выращенные нейроны синтезировали большое количество дофамина, дефицит которого приводит к развитию данной болезни. Внесение этих нейронов в мозг больных мышей привело к восстановлению их двигательной активности.

Нейроны



Кроветворные клетки



Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся увеличением кровенаполнения органа или ткани вследствие увеличенного притока крови по артериальным сосудам **(артериолам)**



Нейромиопаралитическая артериальная гиперемия после правосторонней десимпатизации уха кролика (опыт К. Бернара).

Изменения гемодинамики в гиперемированном участке:

- ✓ Увеличение линейной и объемной скорости кровотока;
- ✓ ⇧Давление в артериальных сосудах;
- ✓ ⇧Диаметр мелких артериальных сосудов, капилляров и венул;
- ✓ ⇧Количество функционирующих капилляров;
- ✓ ⇧Давление в венозных сосудах (не всегда!).

Виды артериальной гиперемии (по причине возникновения):

1. Ирритативная [от фр. irritation — раздражение], т. е. вызванная:
   - физическими раздражителями (механическое воздействие, ⇧⇩t°, ультрафиолетовое облучение);
   - химическими раздражителями (кислоты, скипидар, горчичное масло);
   - биологически активными веществами (токсины микроорганизмов, биогенные амины, простагландины);
   - условными, в том числе психогенными, раздражителями.
2. Постишемическая.
3. Вакатная [от англ. vacuum — пониженное давление] (медицинская банка).
4. Коллатеральная (м.б. при внезапном снижении кровотока по магистральному сосуду).



Артериола (круговые ленты — это гладкомышечные клетки средней сосудистой оболочки)



Нервные волокна на поверхности гладкомышечных клеток артериол (электронная микроскопия — по И.С. Ламбич, С.П. Стожинич)

Многочисленные тучные клетки (люминесцентная микроскопия по П.Н. Александрову)

Виды артериальной гиперемии (по патогенезу):

вазомоторный компонент
базальный компонент
вазоконстрикция
вазодилатация
Нейротоническая
Нейропаралитическая
Нейромиопаралитическая

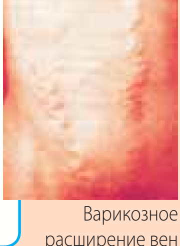
Компоненты сосудистого тонуса артериол:
базальный — структурно-миогенный [сосуд аналогичен резиновой трубке; филогенетически более древний способ регуляции тонуса сосуда — ауторегуляция]; ***вазомоторный*** — нейрогуморальный [регуляция тонуса в интересах организма, эволюционно более поздний].

Венозная гиперемия

Венозная гиперемия — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся увеличением кровенаполнения органа или ткани вследствие **уменьшения оттока крови по венозным сосудам.**

Изменения гемодинамики в гиперемированном участке:

- **Уменьшение линейной и объемной скорости кровотока;**
- ⇧ Давление в венозных сосудах;
- ⇧ Диаметр капилляров (в основном, венозного отдела);
- Изменения характера кровотока (толчкообразное ⇨ маятникообразное движение крови ⇨ стаз [остановка кровотока]; турбулентный кровоток из-за изменения прямолинейного хода венозных сосудов, их варикозного расширения).



Варикозное расширение вен при тромбозе нижней полой вены

Виды венозной гиперемии (по причине возникновения):

1. **Обтурационная** (тромбоз/эмболия вен, тромбофлебит).
2. **Компрессионная** (сдавление вен при отеках, рубцами, опухолью).
3. **Застойная** (недостаточность венозных клапанов, сердечная недостаточность, уменьшение присасывающего действия грудной клетки, конституционная слабость эластических и гладкомышечных элементов стенки венозных сосудов).
4. **Ортостатическая** (гиподинамия — длительное стояние,пребывание больного в постели).
5. **Нервно-рефлекторная** (снижение вазоконстрикторных влияний на вены).

Тромб

Вена

Тромбоз вены (допплерограмма)

Основные клинические проявления:

- Отек
- Цианоз
- Снижение t°

Значение венозной гиперемии

Защитно-приспособительное (примеры):

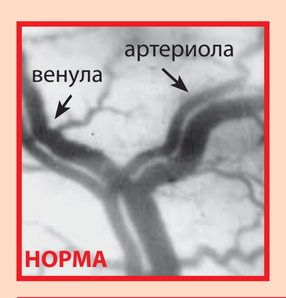
- разгрузка сердца — при сердечной недостаточности;
- снижение оттока токсинов, продуктов распада тканей — при их повреждении или воспалении;
- развитие соединительной ткани — рубца при труднозаживающих язвах.

Патогенное:

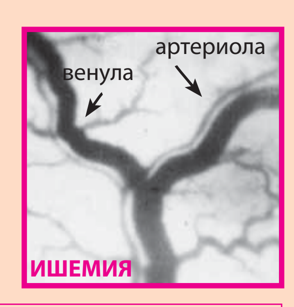
- венозная гиперемия ⇨ гипоксия ⇨ нарушения метаболизма ⇨ атрофические/дистрофические изменения в тканях ⇨ избыточное разрастание соединительной ткани (**цирроз**, **фиброз**);
- общие гемодинамические расстройства (возможны!).

Резко выраженный отек при тромбофлебите

Ишемия



Ишемия (от греч. ischō — препятствовать, haima — кровь) — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся уменьшением кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие уменьшения или прекращения притока крови по артериальным сосудам.



Критические периоды переживания органов и тканей в условиях прекращения их кровоснабжения:
кора головного мозга = 3–5 мин
сердце = 20–30 мин
печень = 20–30 мин
почки = 40–60 мин
тонкая кишка = 2–3 ч
скелет. мышца = 2–2,5 ч
кости, хрящи — десятки часов

Виды ишемии (по причине возникновения):
- Компрессионная
- Обтурационная
- Облитерационная
- Перераспределительная (коллатеральная)
- Нейрогенная (ангиоспастическая)

Изменения гемодинамики в участке ишемии:
- Уменьшение линейной и объемной скорости кровотока;
- ⇩ давление в артериальных сосудах,
- ⇩ диаметр мелких артериальных сосудов, капилляров и венул,
- ⇩ количество функционирующих капилляров,
- ⇩ пульсация сосудов,
- ⇩ давление в венозных сосудах.

Исходы ишемии (И)

инфаркт, гангрена

зависят от:
локализации И;
скорости развития И;
продолжительности И;
развитости коллатерального кровообращения в участке ишемии.

восстановление кровотока

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (более 20% всех форм патологии сердечно-сосудистой системы):
- облитерирующий атеросклероз,
- неспецифический артериит,
- диабетическая ангиопатия,
- облитерирующий тромбангиит,
- болезнь Рейно.

Механизмы включения коллатералей:
Увеличение градиента кровяного давления (между проксимально-расположенным и ишемизированным участками). Рефлекторная вазодилатация. Гуморальная вазодилатация (H^+, K^+, гистамин, Pg группы E, NO); ⇧МОС...



Типичные изменения кожи: бледность, атрофия, потеря волосяного покрова, трофические изменения ногтей; пульсация на a.dorsalis pedis — abs.



Трофическая язва



Сухая гангрена двух пальцев (облитерирующий эндартериит)

Для облитерирующего эндартериита характерен симптом «перемежающейся хромоты») — появление и усиление боли в икроножных и др. мышцах ног при ходьбе, что заставляет больного периодически останавливаться.

Патофизиология микроциркуляции (классификация нарушений)

Термин микроциркуляция (МКЦ) объединяет 4 процесса: ✓микрогемоциркуляцию, ✓микролимфоциркуляцию, ✓транскапиллярный обмен, ✓перемещение потоков веществ в периваскулярных и межклеточных пространствах.



Раскрытие артериовенозных анастомозов (шунтирование кровотока) может быть как причиной, так и следствием нарушения МКЦ (снижения перфузии крови в обменных микрососудах)



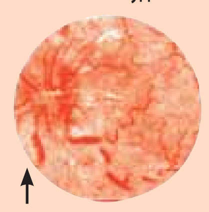
Схема микроциркуляторного русла



Формы расстройств микроциркуляции

по происхождению	Наследственные (первичные)		Приобретенные (вторичные)
по распространенности	Генерализованные		Локальные (местные)
по локализации	Интраваскулярные	Трансваскулярные	Экстраваскулярные
по характеру	✓ Нарушения микроперфузии ✓ Нарушения микрореологии ✓ Нарушения гемокоагуляции, микротромбоз	✓ Нарушения проницаемости сосудов ✓ Нарушения формы и свойств эндотелиальных клеток	✓ Нарушения МКЦ при изменении состояния периваскулярной соединительной ткани и активности тучных клеток ✓ Нарушения МКЦ при уменьшении лимфооттока и отеке ✓ Расстройства нейрогуморальной регуляции МКЦ

Сосуды сетчатки при сахарном диабете



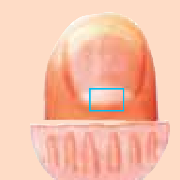
Резкое расширение венозных сосудов вследствие образования в них микротромбов; снижение микроперфузии; геморрагии



Множественные кровоизлияния вследствие резкого увеличения проницаемости микрососудов

Лазеротерапия

(с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения возможно удалить микротромб или вызвать гемокоагуляцию)



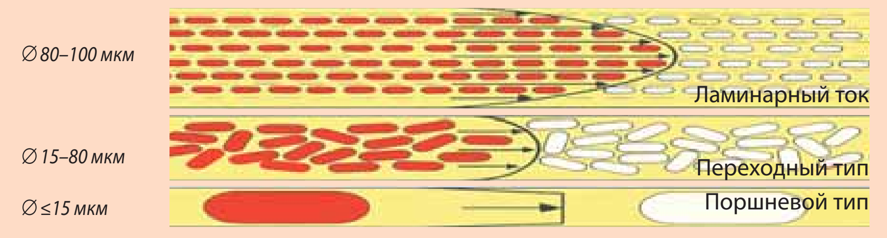
Капилляры ногтевого ложа в норме



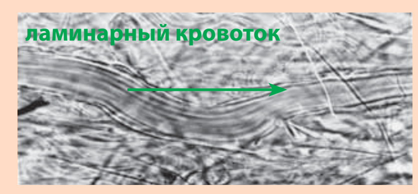
Капилляры ногтевого ложа у алкоголика

Нарушения микрореологических свойств крови

Микрореология (от греч. rhéos — течение, поток) — учение о деформации форменных элементов крови (прежде всего, эритроцитов) и текучести (вязкости) крови в микрососудах. Микрореологические свойства крови закономерно нарушаются при сердечно-сосудистых, эндокринных и опухолевых заболеваниях, шоковых и терминальных состояниях, других тяжелых формах патологии, приводя к развитию капиллярно-трофической недостаточности.

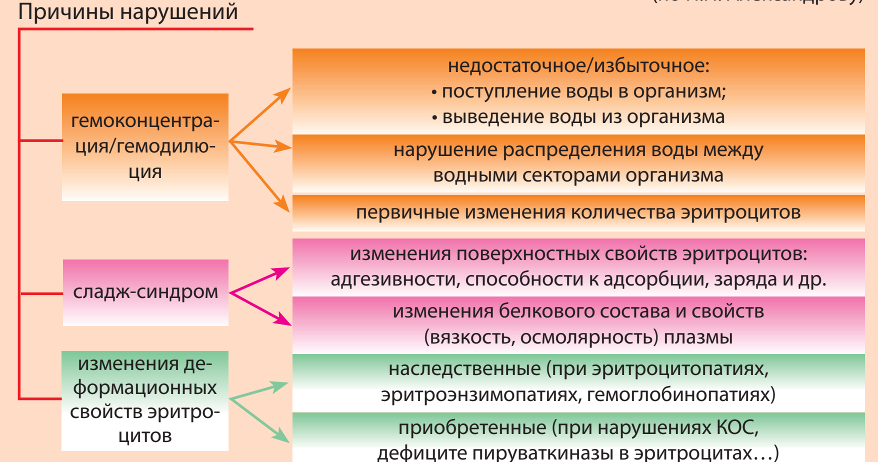


Структура кровотока в сосудах разного диаметра





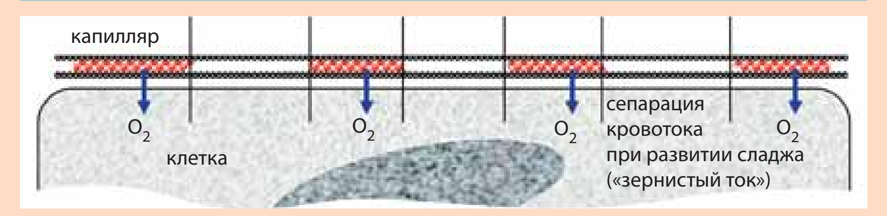
(по П.Н. Александрову)





Сладж

Сладж (от англ. sludge — густая грязь, тина, ил) — типовая форма нарушения микроциркуляции (изменения реологических свойств крови), патогенетическую основу которой составляет крайняя степень агрегации, а также агглютинация эритроцитов, ведущие к местным или распространенным расстройствам гемодинамики в организме.



Защитно-приспособительное (для обратимых агрегатов) ← **Значение сладжа** → ***Патогенное***

Сепарация крови при развитии сладжа :

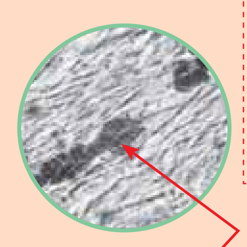
- Приводит к «прерывистому» поступлению кислорода в клетку и, тем самым, выполняет роль «тренера», побуждающего наращивать внутриклеточные механизмы адаптации к гипоксии (синтез митохондрий, дыхательных ферментов).
- Обеспечивает ауторегуляцию кровотока в сосудах микроциркуляторого русла (⇩ активность клетки ⇨ изменение метаболизма ⇨ обратимое сладжирование крови ⇨⇩кровоток; ⇧активность клетки ⇨…и т. д. ⇨⇧ кровоток)… Кроме того, сладжирование способствует остановке кровотечения при травме микрососудов.

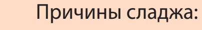


Биомикроскопия бульбоконъюнктивы

При:

- выраженном распространенном внутрисосудистом образовании **необратимых** агрегатов, состоящих из различных форменных элементов крови (преимущественно эритроцитов) ⇨ снижение текучести крови, сепарация кровотока, повреждение эндотелия ⇨ расстройства микроциркуляции ⇨ **капиллярно-трофическая недостаточность**.







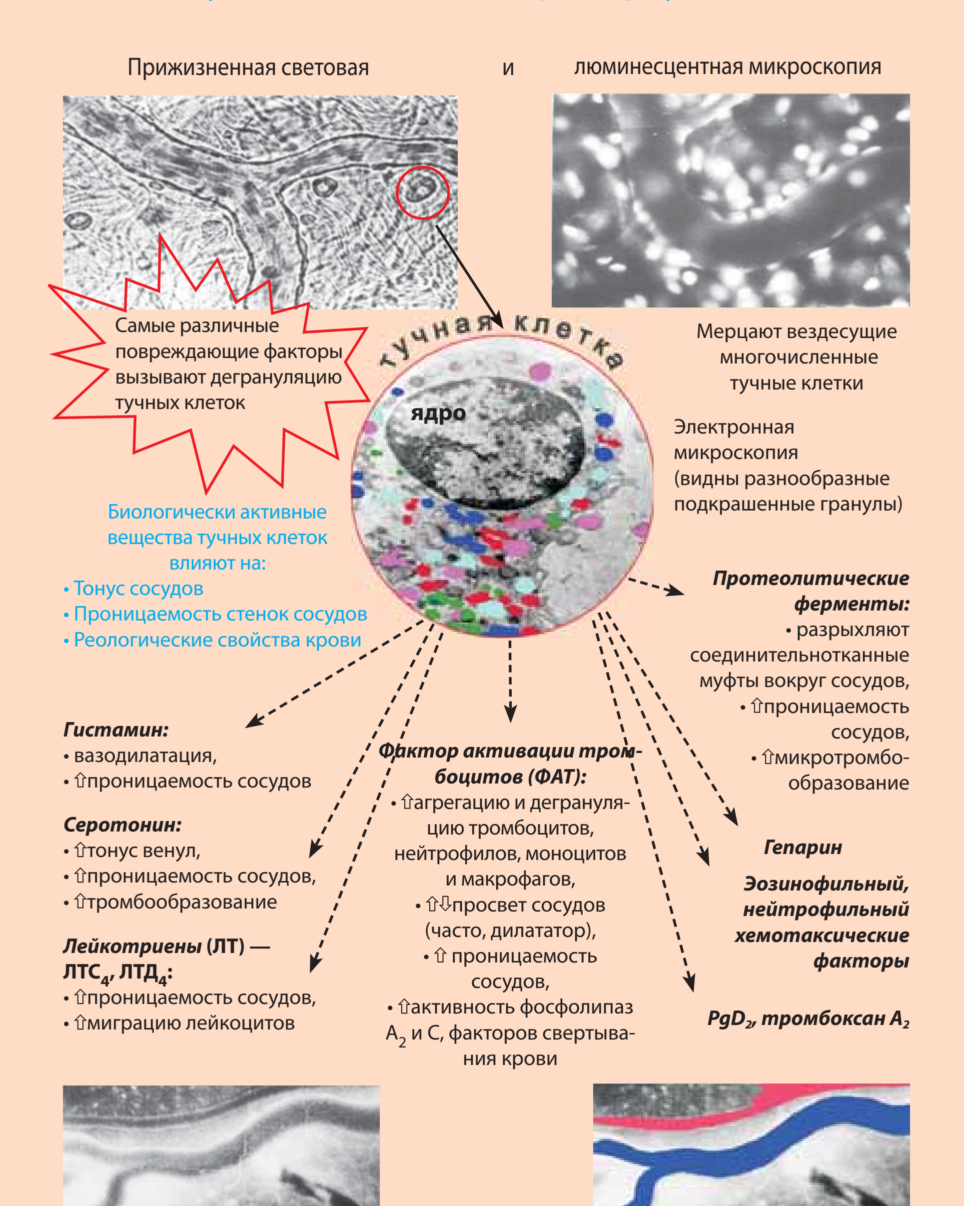
Световая (вверху) и сканирующая электронная (внизу) микроскопия (по П.Н. Александрову)

Причины сладжа:

- Местные тканевые повреждения;
- Шоковые и терминальные состояния;
- Тяжелые интоксикации;
- Инфекционно-токсические болезни;
- Аллергия;
- Гипотермия…

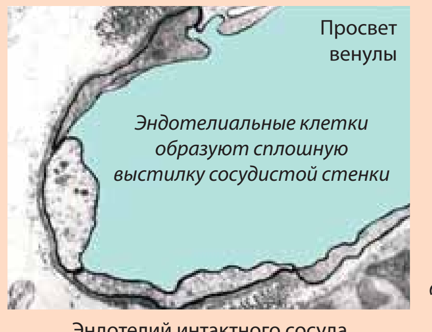
Сладж возникает при воздействии факторов, изменяющих белковый состав, физико-химические свойства **плазмы**; заряд, адгезивность, адсорбционные и деформационные свойства **эритроцитов**, их форму и структуру.

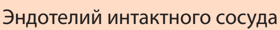
Тучные клетки и микроциркуляция



Аппликация гистамина (справа видна микропипетка) вызывает интенсивный выход белков плазмы (светлые поля вокруг венулы). Проницаемость артериолы не изменилась.
[Люминесцентная прижизненная микроскопия] (по П.Н. Александрову)

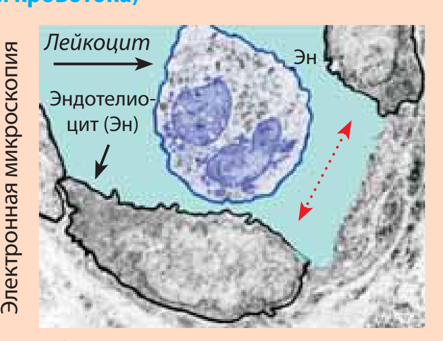
Патофизиология микроциркуляции
(участие гистамина в повышении проницаемости сосудов и изменении кровотока)





Эндотелий интактного сосуда

Электронная микроскопия



Округленные эндотелиальные клетки
(появление межэндотелиального просвета)

Механизмы повышения проницаемости сосудов:
- Округление эндотелиальных клеток
- Истончение («разрыхление») контактирующих участков смежных эндотелиальных клеток
- Физико-химические изменения клеточных мембран, проявляющиеся в ряде феноменов — микровезикуляция, вакуолизация, микропузыре-образование, диапедез эритроцитов и др.
- Перерастяжение стенок при вазодилатации



Диапедез эритроцита



(по А.М. Чернуху и П.Н. Александрову)

Воспаление (общая характеристика)

Воспаление (греч. — phlogosis; лат. — inflammatio) — ТПП, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных (флогогенных) факторов и вызываемое ими повреждение тканей и проявлющийся закономерно возникающими, стандартными изменениями в организме местного и общего характера. Патогенетическую основу воспаления составляют: альтерация, изменения гемодинамики (прежде всего, микроциркуляции), экссудация с развитием отека, эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, пролиферация.

Общие признаки воспаления:
Лейкоцитоз
Лихорадка
Изменения белкового профиля крови
Изменения ферментного состава крови
Изменения гормонального состава крови
Увеличение СОЭ
Аллергизация организма



Древнеримский воин «Inflammatio»

Местные («кардинальные») признаки «портрет» воспаления
I — rubor
II — calor
III — tumor
IV — dolor
V — functio laesa
/по Celsus et Galen /

Воспаление не местный, а «местнотекущий» *(И.И. Мечников)* *процесс, формируемый всем организмом*

Защитно-приспособительное значение воспаления как ТПП:
- Отграничение (локализация) очага повреждения
- Инактивация патогенных (флогогенных) факторов
- Дренирование (очищение) очага повреждения
- Мобилизация саногенетических механизмов организма
- Репарация поврежденной ткани

Клиническая (практическая) оценка воспаления у данного больного
должна зависеть от конкретных обстоятельств возникновения и развития этого ТПП:
- **Причины** развития (воспаление асептическое или инфекционное?),
- **Локализации** очага воспаления (кожа или головной мозг?….?) ,
- **Распространенности** (чем более местно протекает воспаление, тем благоприятнее его исход!),
- **Интенсивности** (воспаление — нормо-, гипо- , или гиперергическое /греч. ergon — действие/)
- **Качества** (какое воспаление: классическое, некротическое, экссудативное или пролиферативное?…)
- **Реактивности** организма (до развития воспаления человек был здоров или болен? Чем болен? Сахарным диабетом? ВИЧ-инфекцией?…???

В конкретных условиях воспаление может быть неадекватным (иметь патогенное значение) для организма, если явится:
- Источником генерализации инфекции
- Источником патологических рефлексов (напр., стенокардия, аритмии сердца при гастрите, холецистите, аппендиците)
- Причиной тяжелых повреждений тканей (напр., альтеративно-некротическое воспаление, гиперергическое воспаление)…

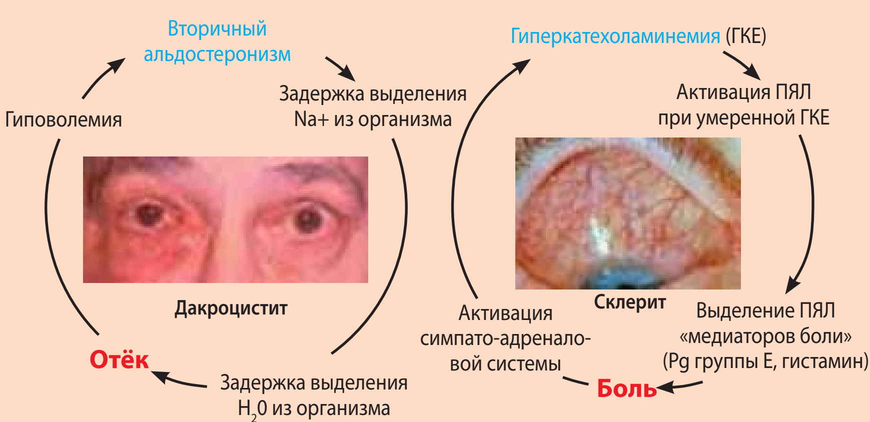
«Целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть приспособление, достигшее совершенства»
И.И. Мечников

Воспаление; взаимосвязь «местного» и «общего»

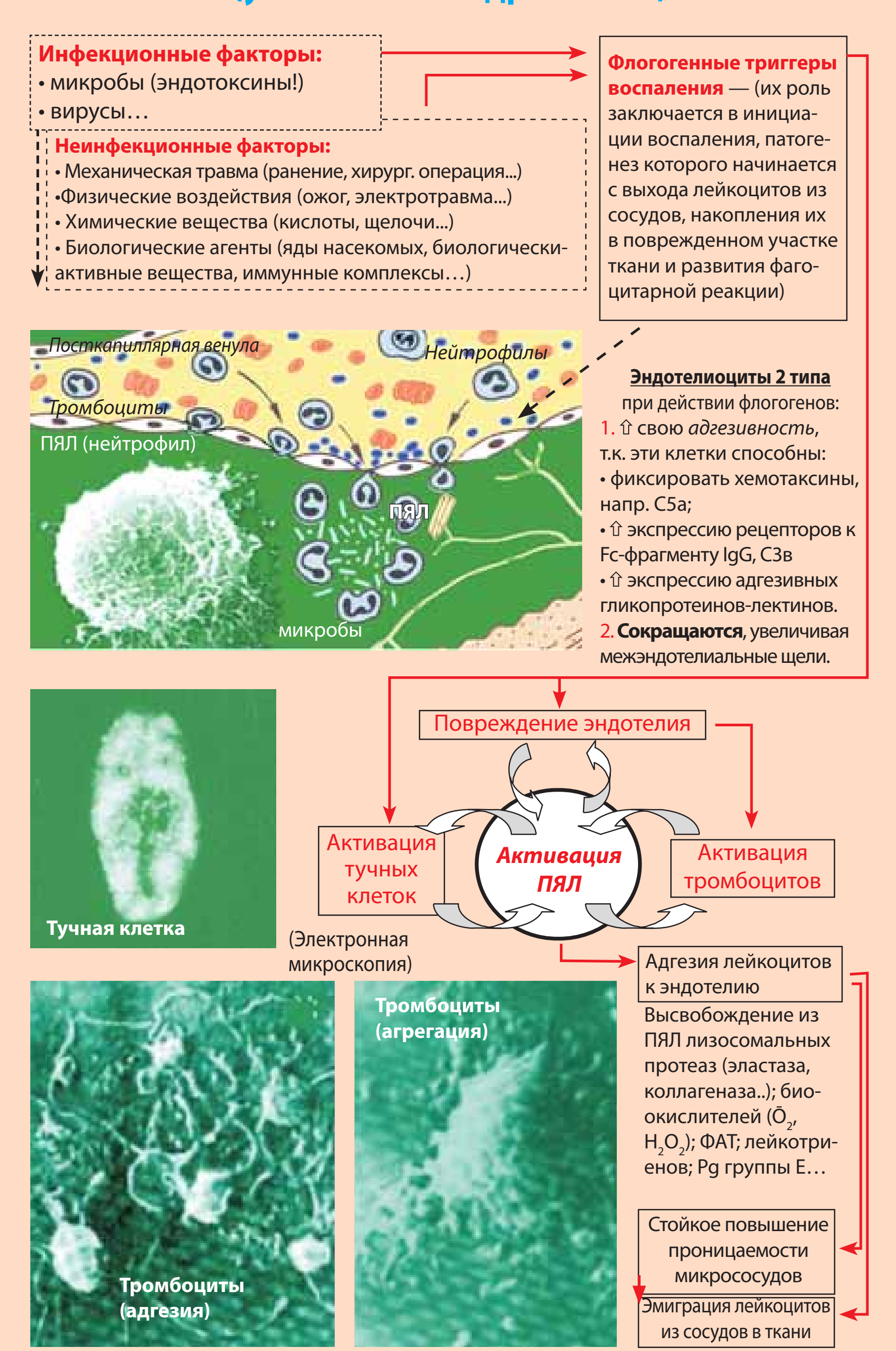




Изменение гормонального спектра крови:



Инициация острого классического воспаления (участие ПЯЛ и др. клеток)



Медиаторы и «антимедиаторы» воспаления

Медиаторы воспаления *(провоспалительные) — это комплекс физиологически активных веществ, которые опосредуют действие флогогенных раздражителей и вызываемой ими первичной альтерации и детерминируют типичное развитие основных патогенетических компонентов воспаления (его стандартность и закономерность).*
Антимедиаторы воспаления *— это комплекс физиологически активных веществ, которые ограничивают синтез и/или эффекты провоспалительных медиаторов и, тем самым, стабилизируют или подавляют процесс воспаления.*

Провоспалительные медиаторы

- **Биогенные амины** (гистамин, серотонин).
- **Активные полипептиды и белки**:

✓ ***Кинины*** — брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин;
✓ ***Факторы системы комплемента*** — С3а, С5а…
✓ ***Ферменты*** (основной источник — ПЯЛ),
✓ ***ЦИТОКИНЫ***
– *Интерлейкины* (IL): IL-1, IL-6 и *фактор некроза опухолей* — ФНОα;
(Tumor necrosis factor-alpha, TNFα) играют основную роль в активации белков острой фазы; совместно с IL-8 стимулируют эмиграцию лейкоцитов в очаге воспаления);
– *Интерфероны* (ИФН, IFN): IFNα, IFNβ;
– *Катионные белки*;
– *Колонистимулирующие факторы* (КСФ; CSF): M-CSF, G-CSF,GM-CSF(стимулируют лейкопоэз).

- **Производные арахидоновой кислоты**:

✓ Простагландины группы Е;
✓ Тромбоксаны;
✓ Лейкотриены;
✓ Активные формы O_2 и продукты ПОЛ

Энтерит

Основные эффекты медиаторов

А. Местные:
- Вазомоторные реакции;
- ⇧ Проницаемость сосудов;
- Опсонизирующее действие;
- Активация фагоцитоза;
- Ноцицептивное действие.

Б. Дистантные:
- Пирогенное действие;
- Активация иммунной системы;
- Лейкопоэтическое действие.

Противовоспалительные медиаторы

- **Антицитокины**

✓ **TGF-β** (Transforming Growth Factor) подавляет пролиферацию лимфоцитов и снижает образование макрофагов, ингибирует адгезию лейкоцитов;
✓ **IL-1Rα, IL-10, IL-4,TGF-β** ограничивают провоспалительное действие IL-1, IL-6, TNFa и IL-8; (**IL-4** угнетает пролиферацию лимфоцитов; **IL-10, IL-13** ингибируют синтез провоспалительных цитокинов);
✓ **IFNγ** (Interferon гамма).

- **Омега-3- жирные кислоты** (снижают индуцируемый эндотоксином синтез IL-1 и ФНОα клетками Купфера).
- **Глюкокортикоиды** (кортизол, кортикостерон кортизон). Кортиколиберин — подобным действием на гипофиз, способным активировать синтез АКТГ и, соответственно, кортикостероидов обладают **IL-1** и **TNFα**);
- **Антипротеазы**

✓ **a1-антитрипсин** — печеночный гликопротеид (ингибирует трипсин, хемотрипсин, плазмин, калликреин);
✓ **a2-макроглобулин** (ингибирует образование кининов);
✓ **Специфический белок клеток Клара** (CCSP — Clara cell specific protein) ингибирует эластазу ПЯЛ и фагоцитоз;
✓ **Гистаминаза, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа…**

На генетическом уровне синтез воспалительных цитокинов детерминируется семейством NFkB-связанных белков (NFkB — Nuclear factor Kappa B, ядерный фактор Каппа Б). Один из таких белков NFkB/Rel, находящийся в цитоплазме разных клеток, под влиянием ФНОα и др. стимулов, мигрирует в ядро, где связываются со специфическим участком ДНК и активирует транскрипцию «провоспалительных» генов.

Воспаление; изменения гемодинамики

Схема нормального местного кровообращения

Стадии изменения кровообращения при развитии острого воспаления

Флогогенный фактор
⇩
Основные механизмы развития:

- **Нейрогенный** механизм (активация вазодилататоров)
- **Гуморальный** механизм (высвобождение медиаторов воспаления — вазодилататоров)
- **Физико-химический** механизм (ацидоз, гиперкалиемия)

I стадия

Прекапилляры

Активная артериальная гиперемия
(расширение артериол ⇨ ⇧ приток крови)

II стадия

Диффузная «капиллярная» гиперемия
(инфламационная дилатация капилляров)

- Дестабилизация лизосом ⇨ высвобождение гидролаз ⇨ **разрушение адвентиции** сосудов микроциркуляторного русла!

«Sanguinōsa īnflammātiōnis»

NB! Окружающая капилляры соединительная ткань определяет ~ 99% жесткости капилляров, а свойства эндотелия и базальной мембраны определяют всего лишь ~1% эластичности микрососудов!

III стадия

Венозная гиперемия

⇩⇩⇩ Отток крови из очага воспаления:
- **паралич сосудов**;
- **внутрисосудистые препятствия кровотоку** (краевое стояние лейкоцитов, микротромбоз, набухание эндотелия, сладж, ⇧ вязкость крови ⇨⇧ местный гематокрит);
- **сдавление** венозных и лимфатических **сосудов** отечной жидкостью-экссудатом.

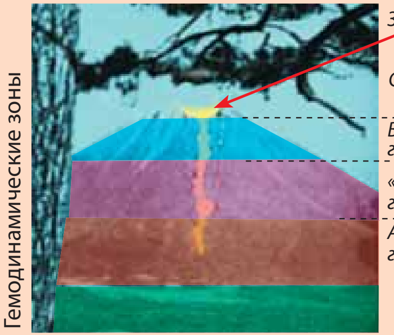
IV стадия

Престаз (толчкообразный/маятникообразный кровоток)
⇨ ***Стаз*** (остановка кровотока)

Одновременное проявление признаков I+II+III+IV стадий

Схема кровообращения в очаге воспаления

Гемодинамические зоны



Вулкан «Phlogosis»

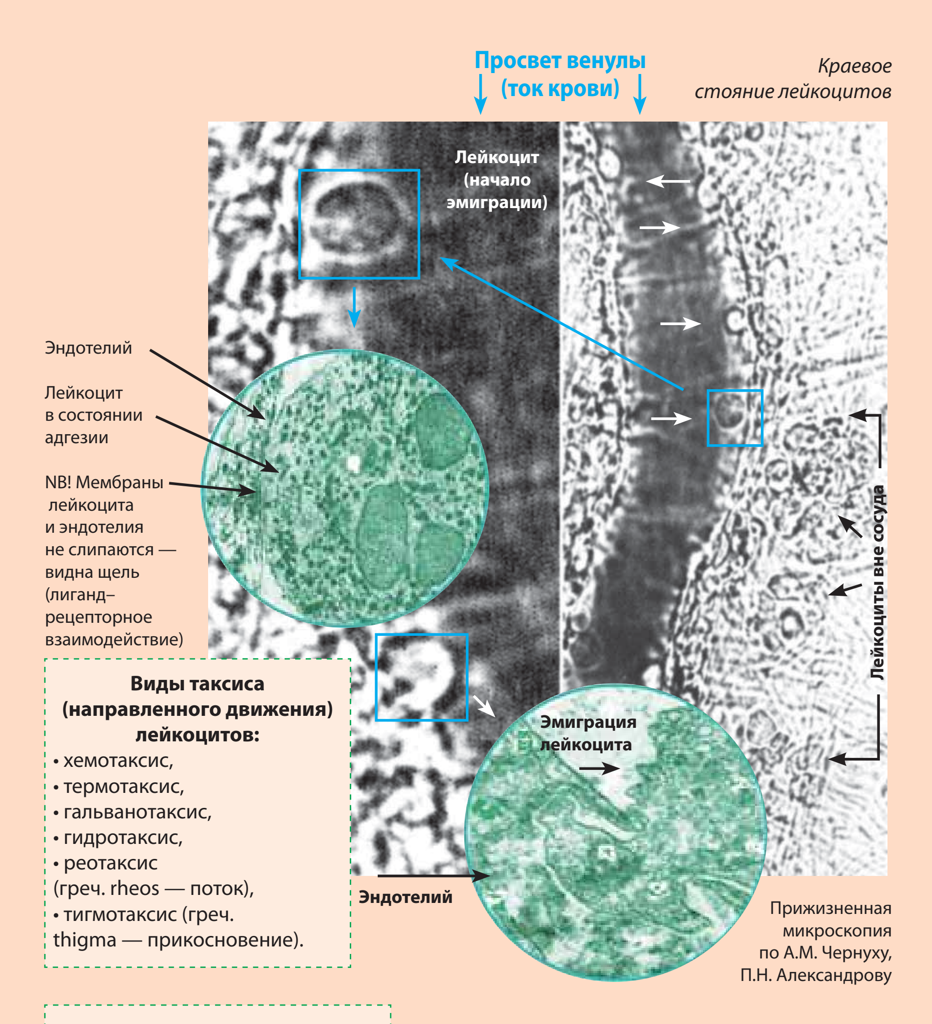
Зона некроза (центр очага воспаления)

Стаз — Капиллярно-трофическая недостаточность ⇨ гипоксия ⇨ некроз тканей ⇨ формирование дренажного канала очага воспаления

Венозная гиперемия — ⇩Отток крови из очага воспаления ⇨ его локализация — «защитный вал»

«Капиллярная гиперемия», *Артериальная гиперемия* — ⇧⇧Доставка к тканям O_2, энергетических субстратов, БАВ, фагоцитов, обеспечивающая эффективность процессов обезвреживания флогенных факторов и поврежденных аутоклеток

Эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления



Прижизненная микроскопия по А.М. Чернуху, П.Н. Александрову

Виды таксиса (направленного движения) лейкоцитов:

- хемотаксис,
- термотаксис,
- гальванотаксис,
- гидротаксис,
- реотаксис (греч. rheos — поток),
- тигмотаксис (греч. thigma — прикосновение).

Этапы эмиграции лейкоцитов

1. Маргинация (выход лейкоцитов на периферию потока крови)
2. Роллинг (качение лейкоцитов по внутренней стенке сосуда)
3. Адгезия (рецепторно-опосредованное прилипание лейкоцитов к мембранам эндотелиальных клеток)
4. Проникновение лейкоцитов через стенку сосуда
5. Движение лейкоцитов в межсосудистом пространстве

Участие адгезивных белковых молекул

Молекулы	Их лиганды	Этапы эмиграции
Е-селектин Р-селектин L-селектин	Олигосахариды (рецепторы лейкоцитов, сосудистой стенки)	Маргинация Роллинг
Интегрины: VLA-1, VLA-2 VLA-3…	Коллаген Фибронектин Ламинил…	Адгезия
Иммуноглобулиновые молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM…		Выход и движение лейкоцитов вне сосудов

Фагоцитоз (общие сведения, недостаточность)

Фагоцитоз — эволюционно-выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в:
(1) распознавании, активном захвате, инактивации и разрушении объектов фагоцитоза (микробов, инородных частиц, собственных поврежденных клеток) **специализированными клетками** (полиморфноядерными лейкоцитами [ПЯЛ] — в основном, нейтрофилами; клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров [СФМ]-моноцитами, тканевыми макрофагами; клетками ретикуло-эндотелиальной системы (клетки Купфера печени, мезангиальные клетки почек, клетки Лангерганса кожи и др.) — **фагоцитами;**
и (2) выделении ими секретов [БАВ], в том числе медиаторов воспаления, во внеклеточную среду.

Микрофагальная реакция

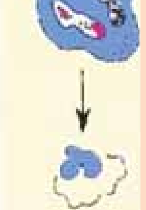
Недостаточность фагоцитоза
(причины, механизмы)

1. Уменьшение количества фагоцитов
А. Наследственные формы:
• ⇩ гранулоцитопоэз ⇨ нейтропения,
• гипоплазия селезенки ⇨ моноцитопения.
Б. Врожденная (аутоиммунная) нейтропения.
В. Приобретенная нейтропения (при заболеваниях со спленомегалией).

2. Неэффективный гранулоцитопоэз (качественные изменения нейтрофилов)
А. Нарушения ***подвижности*** фагоцитов (нарушения обратимой полимеризации сократительного белка фагоцитов — актина)
⇨ *Синдром «ленивых лейкоцитов»:*
• наследственная форма,
• приобретенная форма (при ⇧ сывороточного IgE, ⇩ энергии или ⇩ цАМФ в клетках).
Б. Нарушения ***образования фаголизосом*** (наследственный дефект образования лизосомальных гранул — их слияние ⇨ гигантские гранулы)
⇨ *«синдром Чедиака–Хигаси»*
В. Нарушение ***инактивации и разрушения объектов фагоцитоза:***
• наследственный дефицит кислородзависимого механизма бактерицидности: ⇩ НАДФ-оксидазы и/или миелопероксидазы в фагоцитах
⇨ *Хронический гранулематоз;*
• наследственный дефицит кислороднезависимого механизма бактерицидности: ⇩ лизоцима, лактоферрина, катионных белков в фагоцитах).

3. Нарушение ***распознавания объектов фагоцитоза:***
• Наследственный дефицит/дефект рецепторов фагоцита
• Приобретенный дефицит опсонинов и хемоаттрактантов (тяжелые болезни печени, интоксикации…)

4. Нарушения **нейро-гормональной регуляции фагоцитоза:**
• адреналин (в малых дозах) ⇨ ⇧фагоцитоз;
• ацетилхолин ⇨ ⇩фагоцитоз;
• глюкокортикоиды ⇨ ⇩фагоцитоз.



Макрофагальная реакция



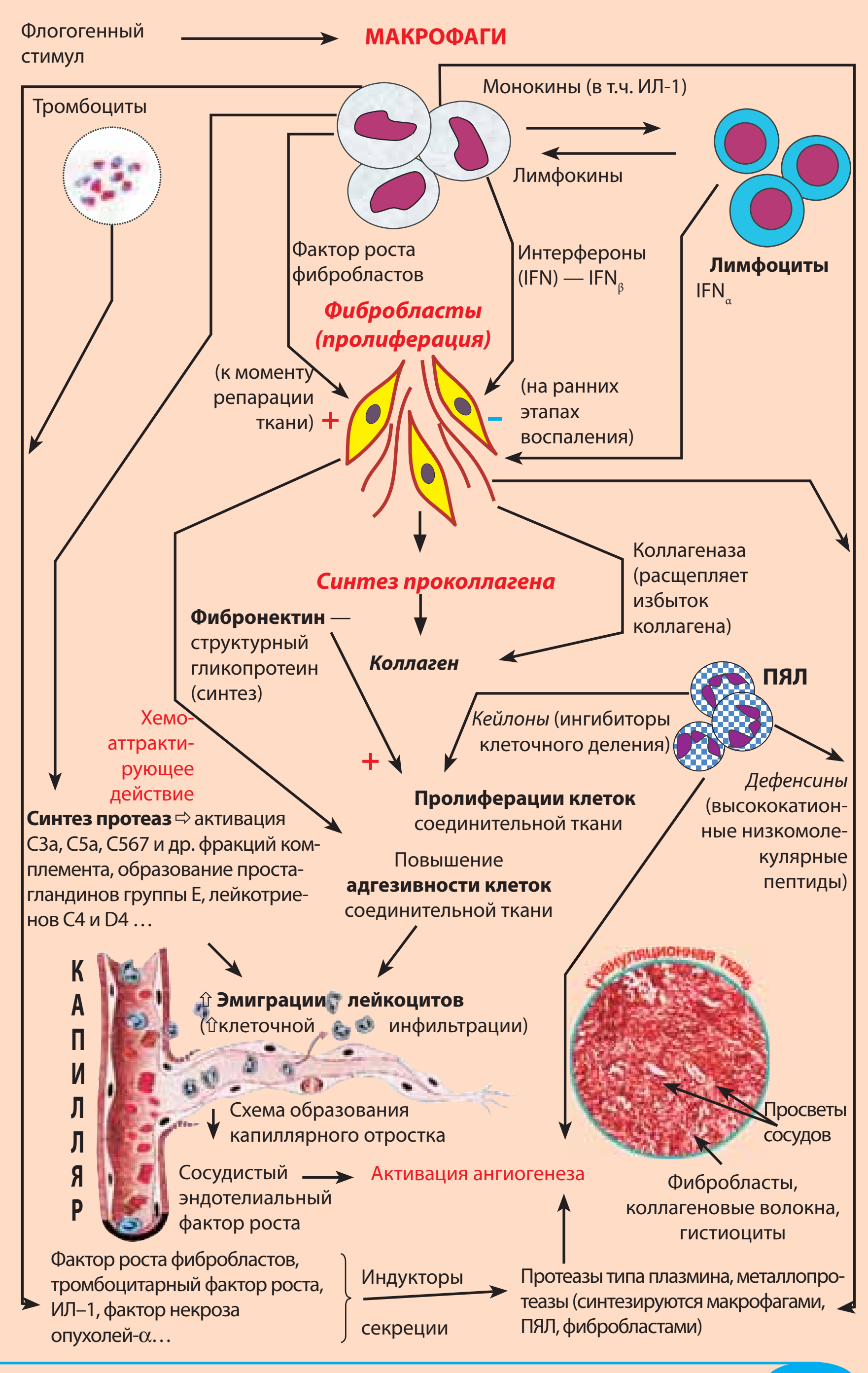






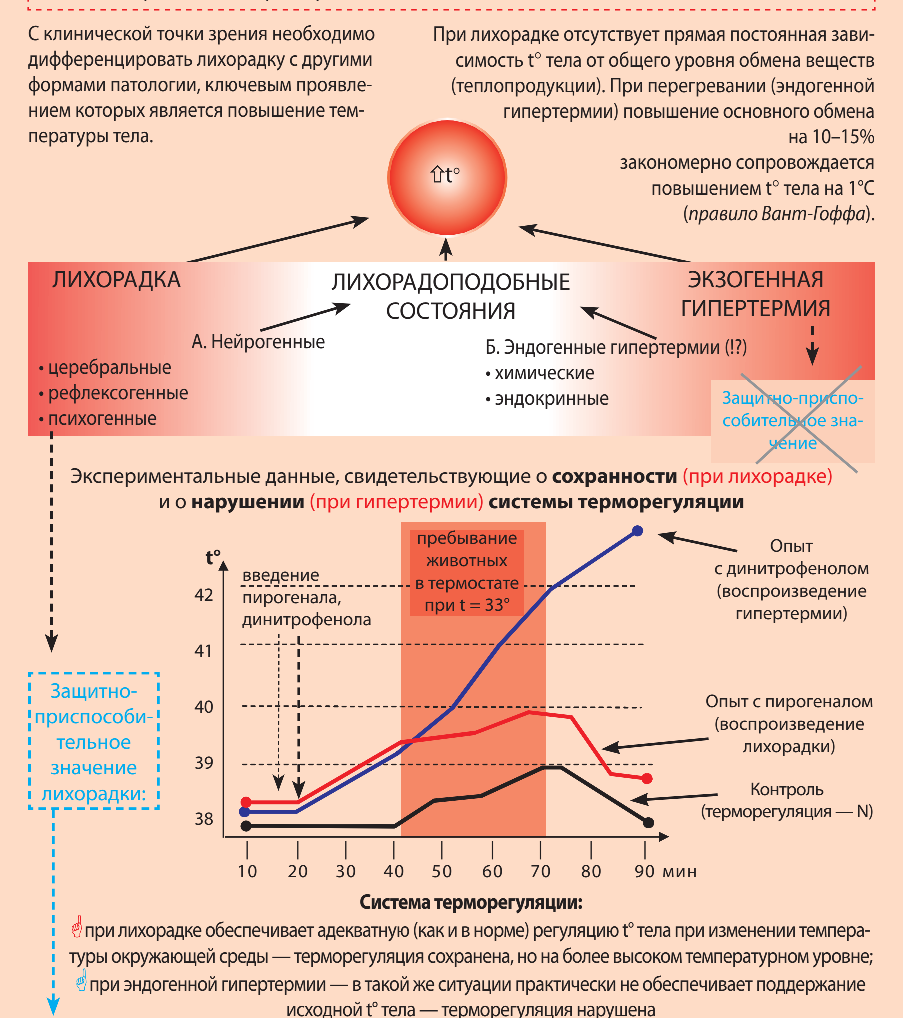
Электронная микроскопия

Пролиферация в очаге воспаления



Лихорадка (общая характеристика)

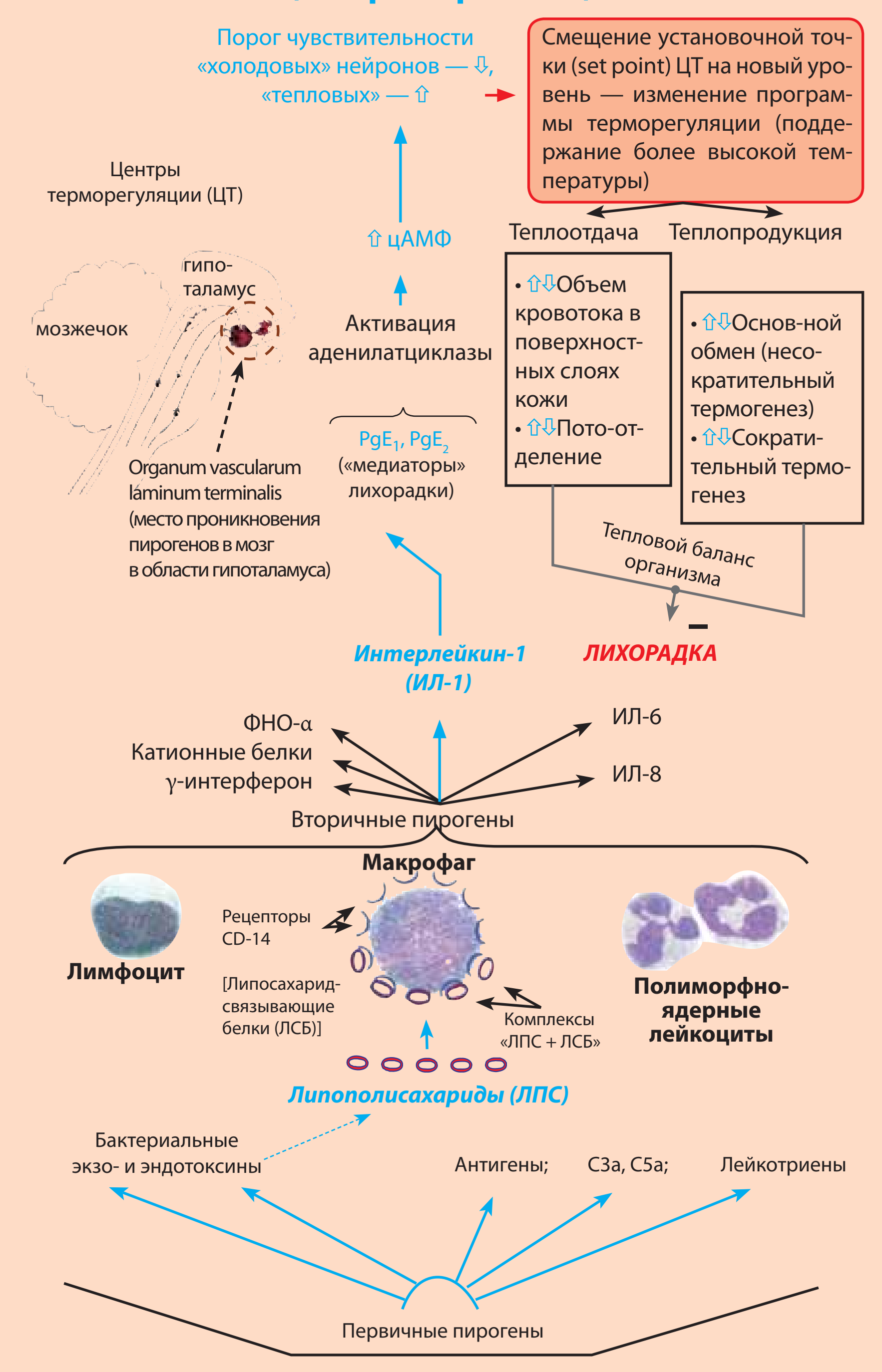
Лихорадка (febris — лат., pyrexia — греч.) — эволюционно-выработанная типовая реакция организма на пирогенные раздражители, патогенетическую основу которой составляет изменение программы функционирования системы терморегуляции, направленное на временное повышение температуры тела с целью активизации защитно-приспособительных возможностей организма при воздействии на него повреждающих инфекционных и неинфекционных факторов.



Активация фагоцитоза
Активация иммунной системы
⇧Антитоксической функции печени
⇧Выделительной функции почек
⇧Бактерицидных свойств плазмы
Бактериостатическое действие ⇧t°
⇧Синтеза интерферона…

Патогенность лихорадке придают:
- Ее чрезмерная интенсивность или продолжительность
- Преморбидные состояния (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия…)
- Индивидуальная непереносимость высокой t° тела
- Критическое снижение t° тела

Механизмы действия пирогенов (на примере ИЛ-1)



Патогенез лихорадочной реакции

ЛИХОРАДКА (3 основных варианта развития)

Исходные данные | **Стадия подъема t°** | **Стадия относительного стояния t° на более высоком, чем в норме, уровне** | **Стадия спада t°**

температура тела

теплопродукция

теплоотдача

температура тела

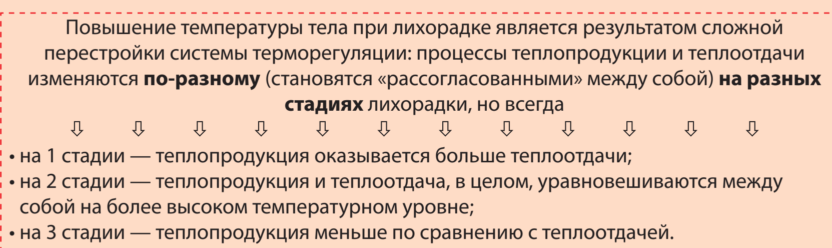
теплопродукция

теплоотдача

температура тела

теплопродукция

теплоотдача



Повышение температуры тела при лихорадке является результатом сложной перестройки системы терморегуляции: процессы теплопродукции и теплоотдачи изменяются **по-разному** (становятся «рассогласованными» между собой) **на разных стадиях** лихорадки, но всегда

⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩ ⇩

- на 1 стадии — теплопродукция оказывается больше теплоотдачи;
- на 2 стадии — теплопродукция и теплоотдача, в целом, уравновешиваются между собой на более высоком температурном уровне;
- на 3 стадии — теплопродукция меньше по сравнению с теплоотдачей.

Типы лихорадочных реакций (температурные кривые)



Постоянная лихорадка (febris = f.): суточные колебания не более 1 °С; продолжается в течение всего периода болезни и возвращается к норме с ее окончанием ⇨ крупозная пневмония, ангина, грипп, скарлатина…

Послабляющая (ремиттирующая): суточные колебания ≥1 °С, при этом до нормы t° не опускается ⇨ бронхопневмонии, экссудативный плеврит, бруцеллез, обострение туберкулеза легких …

Перемежающаяся (интермиттирующая): суточные колебания превышают 1 °С, при этом t° снижается до нормы по утрам ⇨ острые гепатиты, острые формы туберкулеза, септические состояния…

Изнуряющая (гектическая): суточные колебания достигают 3–4 °С и даже 5 °С, скачки t° — многократные ⇨ сепсис, тяжелый прогрессирующий туберкулез.

Волнообразная (ундулирующая): характеризуется плавными подъемами и спадами температурной кривой ⇨ опухолевые заболевания, лимфогранулематоз.

Возвратная (рекуррентная): характеризуется сменой периодов лихорадки и периодов апирексии, отражающих цикличность течения заболевания ⇨ малярия, возвратный тиф…

Гипертермия

Высокая температура окружающей среды

Терморецепторы кожи и верхних дыхательных путей

Кора головного мозга
Гипоталамус
Центр терморегуляции (ЦТ)

Жажда, присобительные поведенческие реакции

Невозможность реализации поведенческих реакций, утоления жажды

Двигательное возбуждение

Активация функций органов и процессов, обеспечивающих теплоотдачу

Увеличение кровотока в поверхностных слоях кожи

Увеличение теплоотдачи путем испарения

Вазодилатация (кожные сосуды)

Стресс-реакция

Глюкокортикотиды

Катехоламины

Вазоконстрикция (сосуды спланхнической области и почек)

Активация перекисного окисления липидов (разобщение окислительного фосфорилирования)

Потеря воды и электролитов

Волюм- и осморецепторы

Поддержание нормального кровяного давления

Циркуляторная гипоксия (печень, почки, ЖКТ)

Увеличение теплопродукции

Увеличение объема сосудистого русла ⇨ снижение артериального давления

Тахикардия

Недостаточная эффективность испарительной теплоотдачи

Увеличение минутного объема крови

Увеличение объема циркулирующей крови

Терморецепторы сосудов и органов

Повышение температуры тела (гипертермия) = уход процессов теплопродукции и теплоотдачи из-под контроля ЦТ

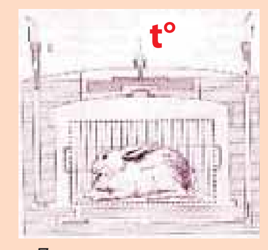
4 степени гипертермии:

I. Устойчивое приспособление (t° N ≤ 37,5°C)

II. Частичное приспособление (⇧t° до 38,5°C)

III. Срыв приспособления (t° = 39–40°C)

IV. **Тепловой удар!!!**



Прямая калориметрия

Для дифференцирования *эндогенной гипертермии и лихорадки* проводят оценку энергетического обмена организма — калориметрию:

прямую — основанную на непосредственном измерении количества тепла, выделяемого организмом за определенный интервал времени или, чаще,

непрямую — основанную на исследовании газообмена организма.

В отличие от лихорадки, при *эндогенной гипертермии* соблюдается правило Вант-Гоффа.

Иммунный ответ (основы)

Макрофаг (антигенпредставляющая клетка)

Фаго-
цитоз

Антиген (здесь — чужеродная клетка)

1. Эндоцитоз антигена
(фагоцитоз, пиноцитоз)

2. Процессинг (обработка, от англ. — processing) — совокупность реакций, ведущих к превращению первичных продуктов транскрипции и трансляции в функционирующие молекулы

Молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — **MHC**)

Эпитоп (антигенная детерминанта)

Образование комплекса «эпитоп+МНС» — **сигнал отбора и дифференцировки**

3. Презентация антигена

Th4

рецептор

Т-хелпер

Интерлейкин –1 ИЛ-1
сигнал пролиферации

Сигналы пролиферации

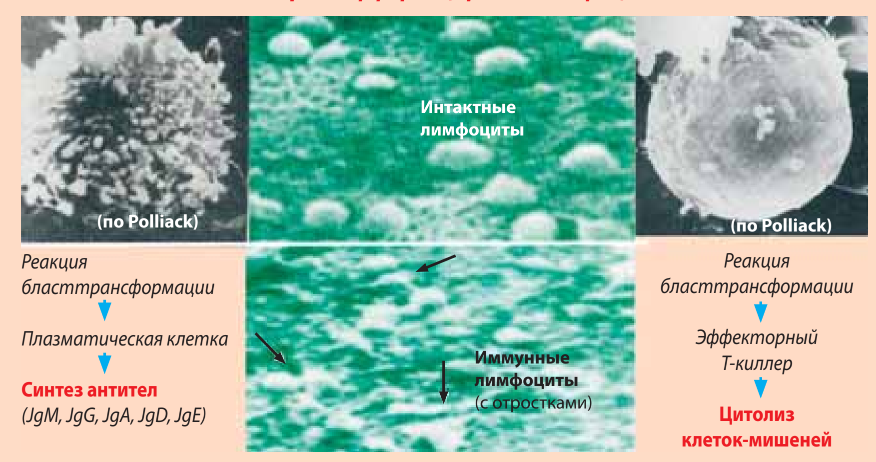
(рецепторы)
В-лимфоцит

ИЛ-4, ИЛ-5

ИЛ-2

(рецепторы)
Т-киллер

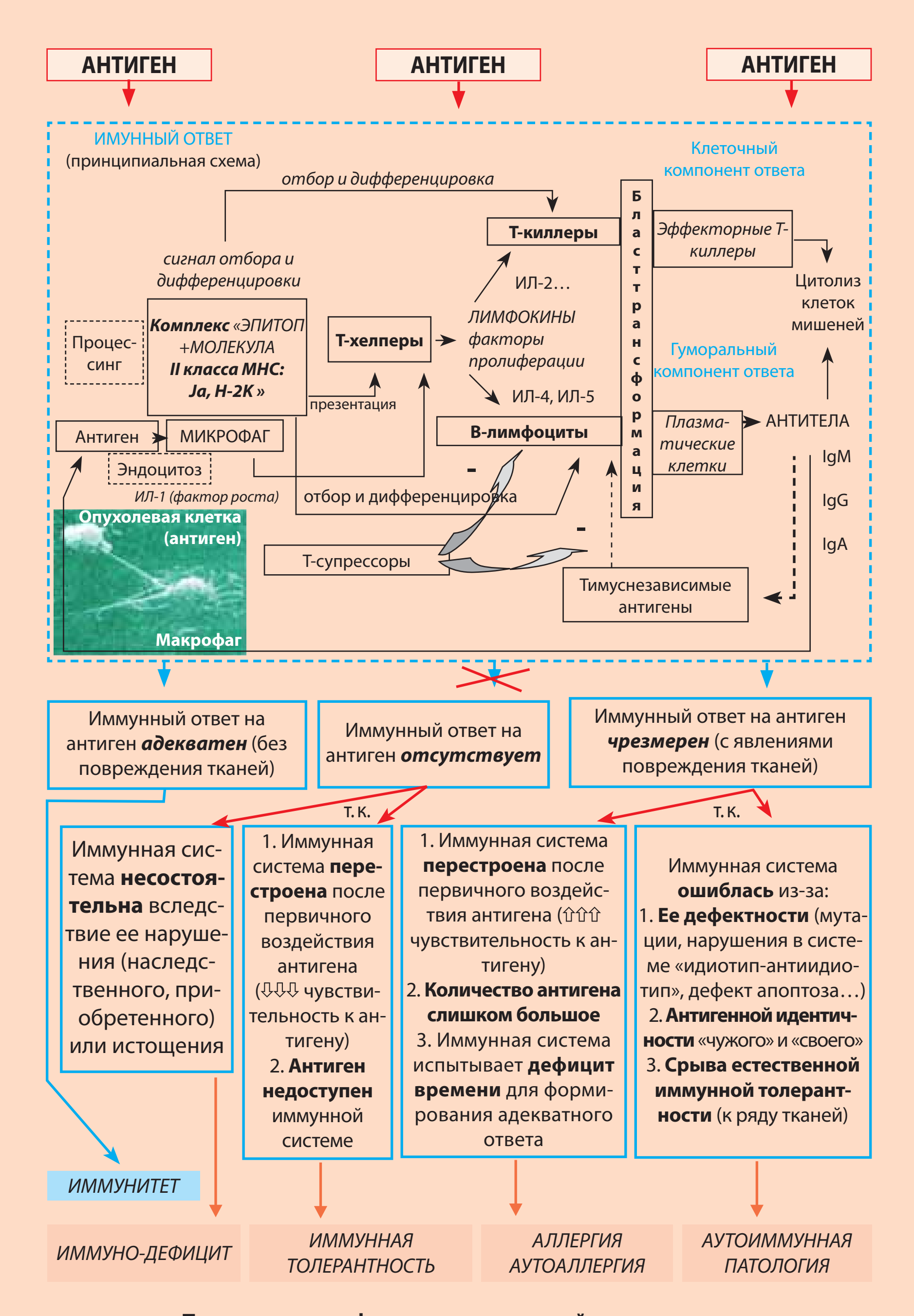
4. Отбор и дифференцировка лимфоцитов



Реакция бласттрансформации
↓
Плазматическая клетка
↓
Синтез антител
(JgM, JgG, JgA, JgD, JgE)

Реакция бласттрансформации
↓
Эффекторный Т-киллер
↓
Цитолиз клеток-мишеней

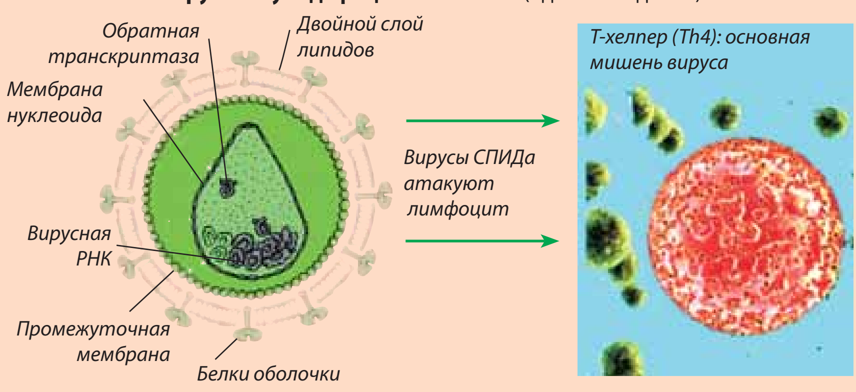
Формы иммуногенной реактивности организма

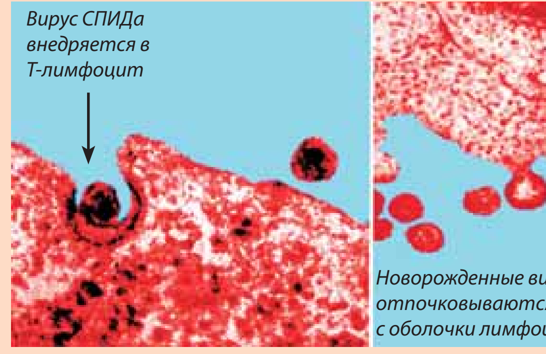


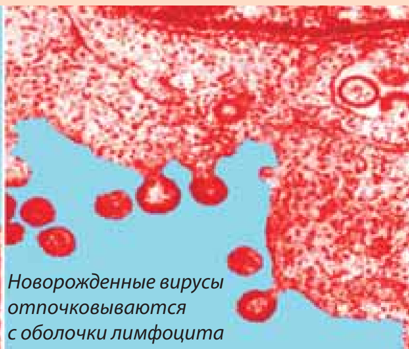
Патологические формы иммуногенной реактивности

ВИЧ-инфекция (СПИД)

Вирус иммунодефицита человека (одна из моделей)







Три основных пути передачи СПИДа: трансфузионный, половой, внутриутробный

- Отец, страдающий гемофилией, заразился перелитым ему препаратом крови.
- Мать заразилась банальным половым путем от мужа.
- Младший ребенок заразился от матери через плаценту.
- Старший ребенок, родившийся до заболевания родителей, здоров

(СПИД не передается бытовым путем!)



Семья ВИЧ-инфицированных

(по материалам Института вирусологии им. Д.И. Ивановского [Россия] и Пастеровского института [Франция])

ВИЧ-инфекция
(стадии, проявления, СПИД-индикаторные болезни)

Клинические стадии (ВОЗ, 1991)	Клинические проявления
I стадия (бессимптомная)	1. Отсутствие симптомов 2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
II стадия (ранняя)	1. Потеря массы тела <10% 2. Рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей 3. Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет 4. Нетяжелые поражения кожи и слизистых оболочек
III стадия (промежуточная) В крови количество $CD4^+$-лимфоцитов 200–500 в 1 $мм^3$	1. Потеря массы тела >10% 2. Необъяснимая диарея >1 мес. 3. Необъяснимая лихорадка >1 мес. 4. Кандидоз полости рта 5. Лейкоплакия ротовой полости 6. Легочный туберкулез в течение1 года 7. Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония и др.)
IV стадия собственно СПИД (поздняя) В крови количество $CD4^+$-лимфоцитов 50–200 в 1 $мм^3$	**«СПИД-ассоциированные» заболевания (суперинфекции):** **1. Микозы** (пневмоцистоз, вызванный пневмоцистой carini (P. carini); кандидоз, криптококкоз, кокцидиоидоз); **2. Заболевания, обусловленные группой герпесвирусов** (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна—Барр-вирусная инфекция, саркома Капоши); **3. Бактериальная инфекция** (туберкулез, сальмонеллез, атипические микобактериозы); **4. Паразитозы** (токсоплазмоз, криптоспороидиоз). Примерно у половины больных доминирует пневмоцистная пневмония, у четверти — саркома Капоши.

📖 P. carini — внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани; заселяет легкие здоровых людей с раннего детства; относится к грибам; инфекционной единицей является спорозоит, который в ткани легкого превращается в трофозоит, размножающийся делением; жизненный цикл проходит в просвете альвеол; вызывает пневмонию при иммунодефицитных состояниях. Поражение легких характеризуется инфильтрацией стенок альвеол мононуклеарами, а интерстициального пространства — плазматическими клетками. Развивающийся при этом альвеоло-капиллярный блок приводит к дыхательной недостаточности.

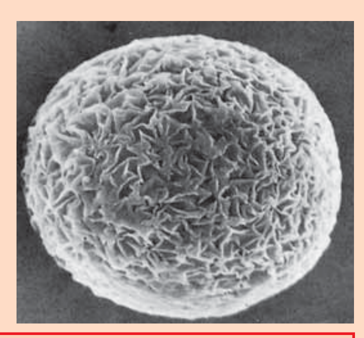


📖 Саркома Капоши — «множественная идиопатическая пигментная гемангиосаркома» (М. Капоши, 1872); вызывается человеческим герпес ДНК-вирусом типа 8 (HHV8); проявляется в виде «узлов коричнево-красно-синюшного цвета»; при СПИДе в 90% случаев локализована на коже; по мере прогрессирования болезни саркома приобретает генерализованный характер с поражением различных тканей и органов: лимфоузлов, легких, печени, ЖКТ, костей, суставов…

Поллиноз (сенная лихорадка)



Пыльца (цветочные пыльцевые зерна)

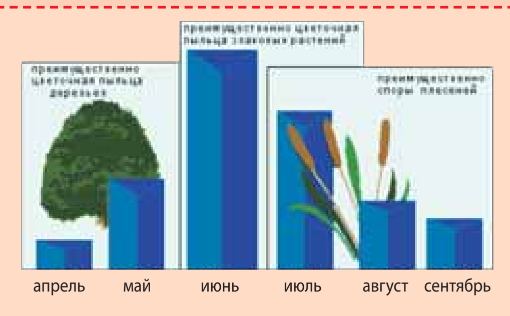


Поллиноз — встречается у 2–20% населения. Известно примерно 50 видов растений, продуцирующих пыльцу, способную вызывать поллиноз. В основном это ветроопыляемые растения, выделяющие огромные количества мелкой (∅ 0,02–0,04 мм) пыльцы, переносимой ветром на большие расстояния. Наиболее высокой антигенной активностью обладает пыльца амброзии, луговых и сорных трав.

В состав пыльцы входят:
- полипептиды
- гликопротеины
- липополисахариды
- ферменты … в т.ч. → **«Фактор проницаемости»** (обеспечивает проникновение пыльцевых зерен через эпителий слизистых оболочек)

Проникновению пыльцы способствует **недостаточность «местной защиты»**:

1. Наследственная:
   - дефицит секреторного JgA;
   - ⇩ продукция ингибитора фактора проницаемости;
   - ⇩ фагоцитарная активность макрофагов
2. Приобретенная: (нарушение функции мерцательного эпителия дыхательных путей при вирусных респираторных инфекциях, воздействиях физико-химических ирритантов ….).



Максимальные уровни развития симптомов сенной лихорадки и присутствие аллергенов в окружающей среде (по Девису)

Поллиноз (участие тучных клеток)

1. Сенсибилизация: синтез JgE и их фиксация на базофилах, тучных и др. клетках

Иммунная система

первичный контакт

Аллерген — цветочная пыльца

Аллергены, повторно попавшие в организм

JgE

Аллерген имеет мол. массу ~10–70 кДа. Меньший размер не может обеспечить образование мостика между фиксированными на клетке молекулами JgE. Аллергены большего размера плохо проникают через барьеры (слизистые оболочки, кожу).

Тучная клетка (видно большое количество разнообразных гранул)

2. *Разрешение*

Аллерген (здесь — пыльцевое зерно) при **повторном** проникновении в организм вызывает рецепторно-опосредованную активацию тучной клетки: стягивание белков-рецепторов для JgE, приобретение этими белками энзиматической активности, повышение проницаемости клеточных мембран, выделение предсуществующих (процесс дегрануляции) и синтез новых **медиаторов аллергии**

На базофилах и тучных клетках кожи и слизистых оболочек имеется большое количество высокоаффинных рецепторов — Fce RI (рецепторы для ***Fc*** области ***е цепи*** *JgE*). Это клетки мишени первого порядка для JgE.

Предсуществующие медиаторы:
- гистамин
- гепарин
- фактор хемотаксиса эозинофилов
- фактор хемотаксиса нейтрофилов
- базофильный калликреин

Амплификация действия JgE

⇩
⇩
⇩
⇩
⇩
⇩

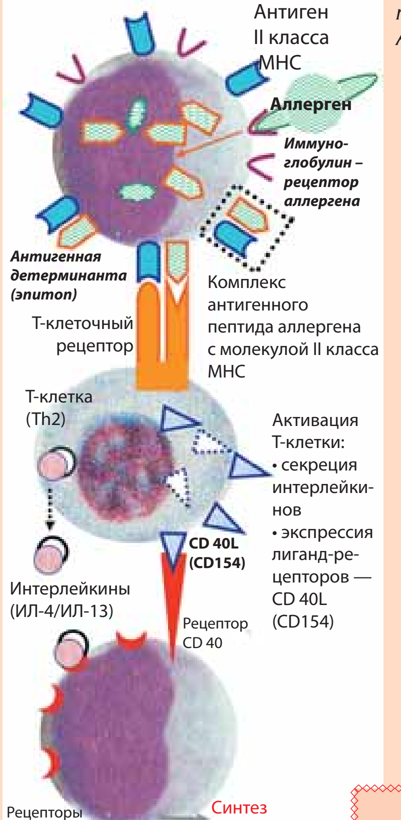
⇧Интенсивность аллергической реакции

Активация низкоаффинных JgE-рецепторов (Fce RII = = CD23) на клетках мишенях II порядка: лимфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, эозинофилах…

Вновь синтезируемые медиаторы:
- Лейкотриены С4 и D4 (медленно реагирующее вещество анафилаксии)
- Лейкотриен В4 (хемотаксический фактор)
- Фактор активации тромбоцитов
- Тромбоксан А2…

Атопия (иммунологическая стадия)

Аллерген-специфический В-лимфоцит



Аллерген-специфический В-лимфоцит

«Мы должны рассматривать поступление пищи в организм не только как способ восполнения энергетических и пластических материалов, но и как АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ АГРЕССИЮ»

А.М. Уголев

Перечень продуктов (пищевых аллергенов), выявление которых гарантирует одна из фирм с помощью своего набора для иммуноферментного анализа (определение специфических JgE):
авокадо, грибы, крабы, овес, сардины, тунец, американский сыр, зеленый горошек, креветки, огурец, свинина, устрицы, ананас, зеленый перец, кукуруза, оливки, сельдерей, фасоль, апельсин, индейка, кунжут, томаты, семена колы, форель, арахис, йогурт, курица, палтус, семена подсолнуха, цветная капуста, баклажан, кабачок, лимон, пекарские дрожжи, семена шафрана, черника, банан, камбала, лимские бобы, персик, сладкий картофель, черный чай, бобы, капуста, лосось, петрушка, сливочное масло, чеснок, брокколи, картофель, лук, пивные дрожжи, солод, чилийский перец, виноград, кешью, мед, соя, швейцарский сыр, говядина, клубника, миндаль, просо, шоколад, грейпфрут, корица, морковь, рис, творог, яйцо, гречиха, кофе, мускатная дыня, салат-латук, тростник, сахар, ячмень.

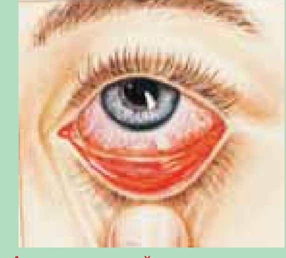
Особенности JgE:

- самое низкое (по сравнению с др. Ig) содер-жание в крови у практически здоровых лиц;
- синтез в патогенетически значимых количествах лишь у людей с наследственной предрасположенностью;
- низкая способность нейтрализовать антитела
- высокая цитофильность (свое действие приумножают за счет высокоаффинных рецепторов на клетках-мишенях I порядка и вовлечения в реакцию клеток-мишеней II порядка);
- комплементнезависимые антитела;
- термолабильность (инактивируются в течение 1 часа при t = 56° C);
- наличие четырех константных доменов Cе1–Cе4 вместо трех у IgG, IgA и IgD;
- самый короткий (среди других Ig) период полужизни — примерно 2,5 дня.

Аллергия (проявления)

...группу веществ образуют различные клетки, принимающие участие в развитии острого воспаления и аллергических реакций немедленного типа: полиморфно-ядерные лейко-

циты (ПЯЛ), мононуклеар-
тучные и другие клетки.
высокоактивных лизосо-
ных белков, простагланди-
лейкинов, биогенных ами-
ки: лимфоциты, моноциты,
батывают соответсвенно
также выделяют большое
биологически активных ве-
ся источником: адгезивных
лизосомальных фер-
Виллебранда. Тучные
деляют целую «обойму»
амины, фактор актива-
котриены, эозинофиль-
фактор, нейтрофиль-
фактор, гепарин и др.
диаторы принято объ-
группы: биогенные ами-
тиды и белки, произ-
щенных жирных кислот.
аминов входят гистамин
(основные источни-
клетки) реализует свое
ранние рецепторы
Опосредуя свое влия-
ры, гистамин: увеличи-
стагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$,
ет хемотаксис и фагоци-
трофилов; снижает вы-
мальных ферментов
Т-киллерную актив-
выработку лимфоки-
рецепторы, гистамин
чувство кожного зуда,
через оба
ров, гистамин
зодилатацию
проницае-
сосудов.
новное депо
нулы увеличе-
мости стен-



Аллергический конъюнктивит



Ангионевротический отек Квинке



Кожная волдырная реакция
(по А.Д. Адо)

ные клетки, тромбоциты,
ПЯЛ являются источником:
мальных гидролаз, катион-
нов, лейкотриенов, интер-
нов. Мононуклеарные клет-
тканевые макрофаги выра-
лимфокины и монокины, а
количество ферментов и др.
ществ. Тромбоциты являют-
белков, АДФ, серотонина,
ментов, факторов
клетки (лаброциты) вы-
медиаторов: биогенные
ции тромбоцитов, лей-
ный хемотаксический
ный хемотаксический
По своей природе ме-
единять в следующие
ны, активные полипеп-
водные полиненасы-
В группу биогенных
и серотонин. Гистамин
ки — базофилы, тучные
действие через мемб-
двух типов — H_1 и H_2.
ние через H_2-рецепто-
вает продукцию про-
тромбоксана; подавля-
тарную активность ней-
свобождение лизосо-
нейтрофилов; угнетает
ность лимфоцитов и
нов. Воздействуя на H_1-
способен вызывать
жжения, боль. Действуя
типа рецепто-
вызывает ва-
и повышение
мости стенки
Серотонин (ос-
— дельта-гра-
ние проницае-
ки…

Лабораторная диагностика аллергии —
тест на эозинофильный катионный белок
(Eosinophil Cation Protein, *ECP*).

ECP:
- входит в состав цитоплазматических гранул эозинофилов; поступает в кровь при их дегрануляции;
- стимулирует секрецию слизи в бронхах;
- тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов;
- связывает и нейтрализует гепарин…

абсолютно специфичен для эозинофилов!!!

Содержание *ECP* в крови возрастает при аллергических процессах и коррелирует со степенью их выраженности.

Атопия (методы специфической диагностики — определение JgE)

1. Кожные тесты (скарифицикационные, аппликационные, внутрикожные)



Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на этиологическую роль аллергенов в развитии заболевания. Для тестирования используются серийные аллергены, содержащие 10 000 единиц белкового азота (PNU), изготовленные из пыльцы растений, домашней пыли, шерсти, эпидермиса животных и птиц, пищевых продуктов и др.

Схема проведения прямой реакции Праусница—Кюстнера:
Сыворотка крови (0,05–0,1 мл) больного, предположительно страдающего «атопией» → внутрикожное введение здоровому человеку (перенос JgE — пассивная сенсибилизация) → спустя 24 ч: введение в то же место аллергена → спустя 20 мин.: положительная реакция (реакция уртикарного типа: волдырь, зуд, гиперемия → признаки аллергического воспаления) в случае, если использованный аллерген — причина атопической формы патологии у обследуемого больного. Отрицательная реакция свидетельствует о том, что:

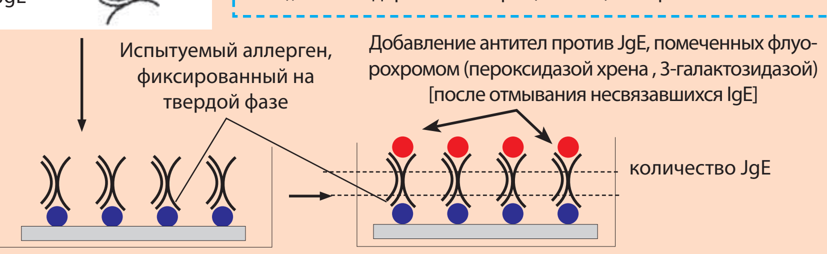
1. Введенный аллерген не является причиной атопии у больного,
   или
2. Диагноз «атопия» — неверен.

2. Иммуноферментный анализ

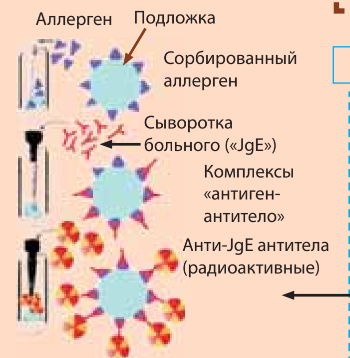
Сыворотка больного



Это один из самых распространенных методов диагностики атопий. Метод позволяет производить количественное определение аллергенспецифических JgE в крови больного. Для анализа используются разнообразные аллергены, фиксированные на твердой основе (активированные полимеры, диски…), т.е. стандартные наборы (панели) аллергенов.



оценивается по интенсивности свечения комплекса «аллерген +специфический JgE+ антитело против JgE»



3. Радиоаллергенный тест

Метод позволяет проводить количественное определение аллергенспецифических JgE в сыворотке больного.

- Аллерген, ковалентно соединенный с бумажным диском, реагирует со специфическим JgE крови больного.
- После отмывания несвязавшегося JgE добавляют радиоактивно меченный анти-JgE.
- По интенсивности радиоактивности (измеряется с помощью гамма-счетчика) образующегося комплекса: «Аллерген + Специфический JgE + Антитела против JgE» оценивают содержание JgE в крови больного.

Аллергические реакции цитотоксического типа (II тип по Gell et Coombs)

Реакции развиваются, если:

Механизмы приобретения цитолеммой антигенных свойств при воздействии повреждающих факторов на клетку:

- Конформационные изменения собственных антигенов
- Появление новых антигенных детерминант
- Образование комплексов «собственный антиген + гаптен»

<u>**Антиген**</u> — **поверхностный компонент измененной клеточной мембраны или нормальной клетки в условиях лишения ее естественной изоляционной иммунологической толерантности.**

Срыв естественной изоляционной иммунологической толерантности происходит при повреждении гистогематических барьеров, отделяющих аутоантигены (ткани головного мозга, щитовидной железы, тестикул, хрусталика) от иммунной системы организма

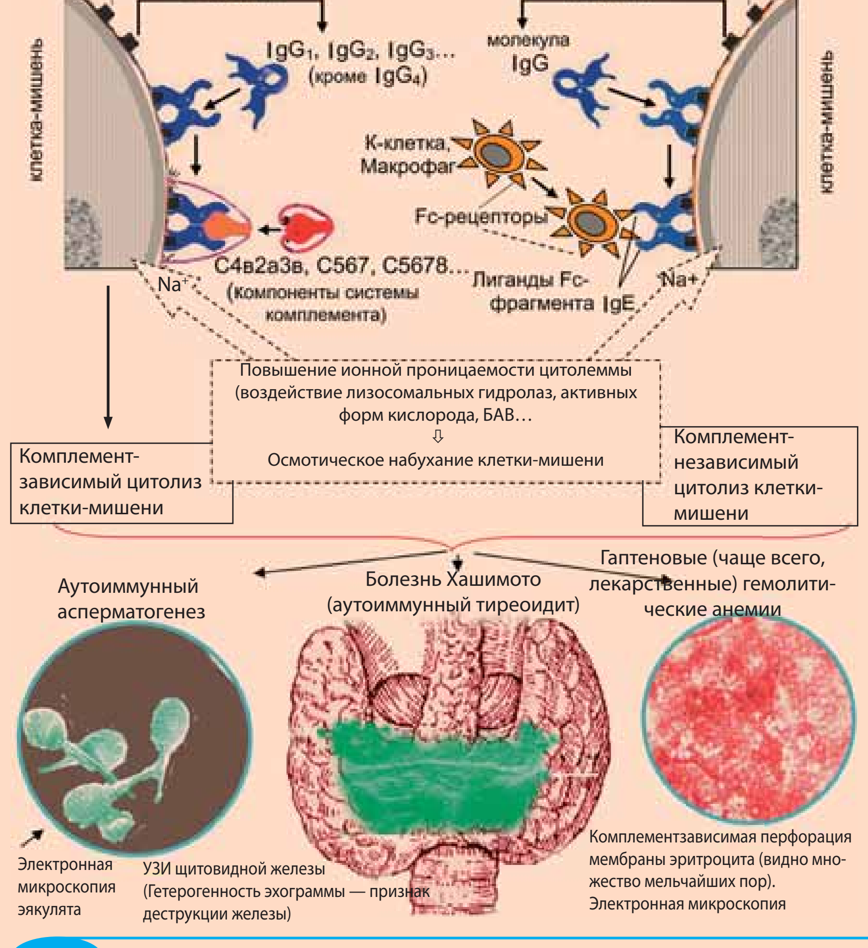
Иммунный ответ (2 варианта)

⇩⇩⇩⇩

<u>**Ig G, IgM**</u>

Антиген

Антиген



Электронная микроскопия эякулята

УЗИ щитовидной железы (Гетерогенность эхограммы — признак деструкции железы)

Комплементзависимая перфорация мембраны эритроцита (видно множество мельчайших пор). Электронная микроскопия

Аллергические реакции иммунокомплексного типа (тип III по Gell et Coombs)

Антиген (растворимые формы!):
- Белок в большом количестве (антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины...)
- Лекарственные препараты (пенициллин, сульфаниламиды …)
- Пищевые продукты (молоко, яичный белок...)

Иммунный ответ

IgM IgG IgG IgM

Образование **крупномолекулярных иммунных комплексов — преципитинов «АГ+АТ»**, их фиксация на внутренних стенках и вокруг микрососудов



Повреждающее действие иммунных комплексов связано с тем, что они недостаточно фагоцитируются вследствие:

1. Их больших размеров (более 19 ед. Сведберга);

2. Их большой концентрации (это относится к комплексам, содержащим эквивалентные количества антигенов и антител; они повреждают фильтрующие мембраны в гломерулах, сосудистой оболочки глаз, легких и др.) *или*

3. Избыточного содержания в них антигенов /по сравнению с антителами/ (эти комплексы находятся в организме длительное время).

Основные медиаторы:

Компоненты системы комплемента (C_3, C_4, C_5) ⇨ ⇨⇧проницаемость сосудов, ⇧фагоцитоз...

Факторы системы гемостаза ⇨ тромбообразование

Кинины ⇨⇧проницаемость мембран; ⇧адгезия, ⇧хемотаксис фагоцитов, боль…

Лизосомальные ферменты (в т.ч. протеазы) ⇨разрушение соединительной ткани, ⇧проницаемость базальных мембран…

Биогенные амины (гистамин,серотонин)

Активные формы кислорода ⇨ ПОЛ

- Сывороточная болезнь
- Феномен Артюса
- Аллергический васкулит
- Гломерулонефрит (диффузный)
- Аллергические альвеолиты
- Ревматоидный артрит…

Иммунные комплексы





«Ягодичная» реакция (феномен Артюса). Гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей; возникает как осложнение при введении различных сывороток, лекарственных средств

Аллергическая форма артрита

Отложение иммунных комплексов в клубочках ⇨ диффузный гломерулонефрит

Участие эффекторных Т-лимфоцитов в аллергических реакциях



Антигены — индукторы аллергической реакции туберкулинового типа (IV тип по Gell et Coombs): аутоклетки, инфицированные микробами (возбудители туберкулеза, бруцеллеза, сальмонеллеза…) или вирусами герпеса, кори; тканевые белки с малой молекулярной массой и слабовыраженной антигенностью; антропогенные низкомолекулярные химические соединения…

Активация Т-клеточного компонента иммунного ответа

Пролиферация клеток-памяти (ускоряют формирование иммунного ответа на повторное воздействие антигена)

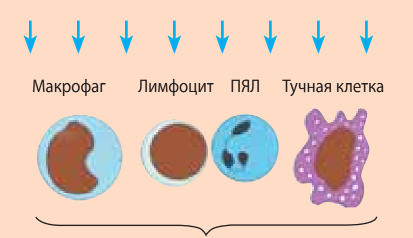
Синтез и выделение лимфокинов (цитокинов):

Т-клеточный цитолиз клеток-мишеней

Киллерные лиганды: FasL, TNF-α, TRAIL

Транскрипция FasL
Дегрануляция
Т-киллер
Рецептор Т-клетки
FasL
Перфорины
Fas
Рецепторы смерти (Fas, Killer/ DR5..)
Антиген MHC
Гранзим B
Na^+
Na^+
Na^+
H_2O
H_2O
Каспазный каскад
Антиген-представляющая клетка-мишень
АПОПТОЗ

Хемокины (ИЛ-8, MIP, GRO, MCAF…) — участвуют в привлечении Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления;
Фактор, активирующий макрофаги;
Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор;
Интерлейкин-9 (Т-клеточный ростовой фактор для Т-лимфоцитов);
Лимфотоксин (фактор некроза опухолей = TNF-β);
Фактор переноса Лоуренса;
Фактор трансформации лейкоцитов;
Фактор репликации и созревания В-лимфоцитов;
Фактор дегрануляции тромбоцитов и др.



ВОСПАЛЕНИЕ

[Выраженная клеточная инфильтрация.
Повреждение тканей.
Экссудация → отек (незначительный).
Отложение фибрина вне сосудов]

Реакция Манту является одним из основных средств диагностики туберкулеза.

Реакция выражается в развитии специфического аллергического воспаления на внутрикожное введение туберкулина; характеризуется развитием клеточной инфильтрации (в основном, Т-лимфоцитами).

Туберкулин — это «вытяжка» (пептиды, аминокислоты) из микобактерий туберкулеза (МТ), инактивированных нагреванием. Являясь аллергеном, препарат туберкулина может взаимодействовать лишь с сенсибилизированными лимфоцитами. Если организм уже имел шанс «познакомиться» с МТ, то таких лимфоцитов будет больше, воспаление — интенсивнее, а **реакция — «положительной”.**



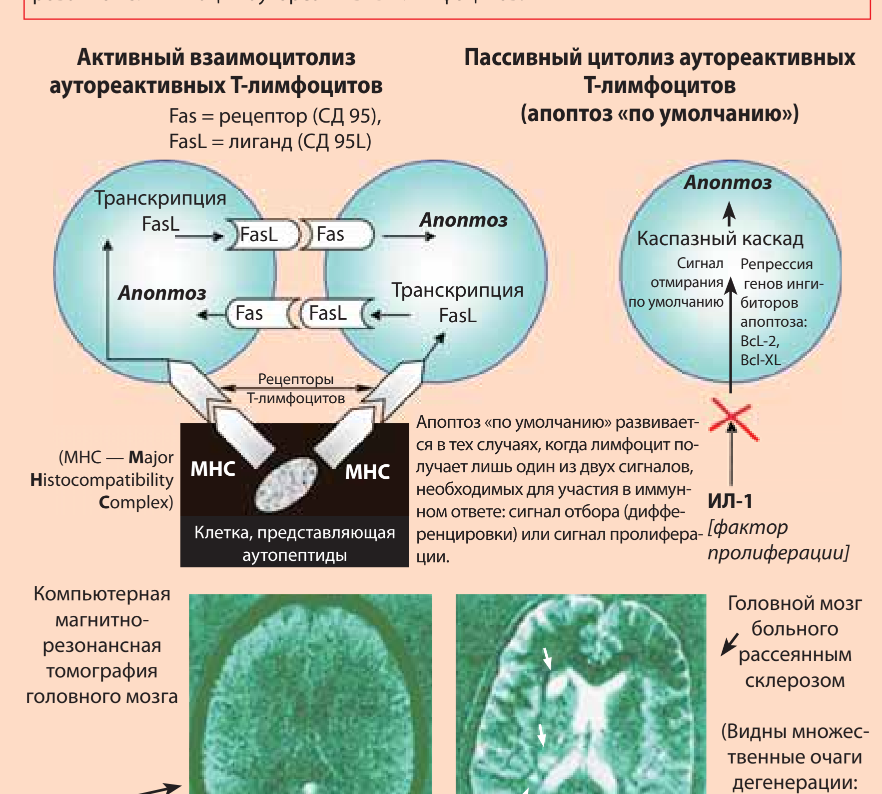
Аутоиммунная патология

Аутоиммунные повреждения неизмененных клеток, ДНК, клеточных и ядерных белков могут развиваться практически во всех органах и тканях организма. К аутоиммунным формам патологии относятся: ревматизм, рассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Альцгеймера и многие другие тяжелые заболевания.

Основные механизмы нарушения иммунной системы,
обуславливающие развитие аутоиммунных форм патологии:

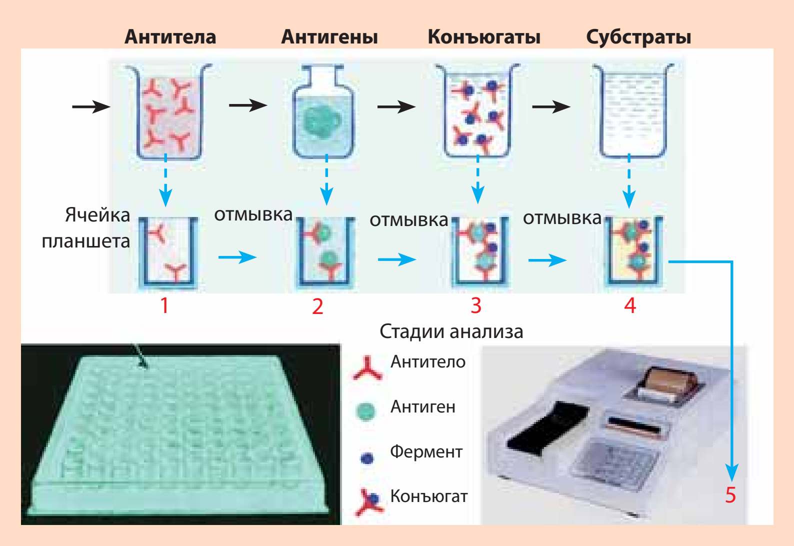
1. Мутации иммунокомпетентных клеток.
2. Наследственный или приобретенный патологический дисбаланс между иммунокомпетентными клетками (пролиферация «запретных»клонов,
патологическая избыточность или недостаточность нормальных лимфоцитов).
3. Первичные или вторичные изменения в системе «идиотип-антиидиотип», т.е. в системе ауторегуляции иммунного ответа (появление «запретных» или патологический дисбаланс нормальных классов иммуноглобулинов).
4. ***Апоптоз***

NB! Согласно современным представлениям все аутоиммунные формы патологии являются результатом принципиальных недостатков апоптоза — генетически запрограммированной элиминации аутореактивных лимфоцитов.



Иммуноферментный анализ. «Сандвич-метод»

Иммуноферментный метод (ИФМ) — один из самых широко используемых диагностических методов в современной иммунологии



В процессе анализа все события происходят в ячейках-лунках специальной панели (планшеты). Изготовляют такую панель, как правило, из непористого, оптически прозрачного материала (полистирола или поливинил-хлорида), на котором могут прочно фиксироваться и удерживаться (при отмывке) ***антитела или антигены — главные участники ИФМ.***

В основе ИФМ лежат иммунологические механизмы взаимодействия антигена и антитела. Особенностью метода является учет результатов этого взаимодействия с помощью ферментативной метки, вызывающей разложение субстрата с образованием окрашенного продукта, который может быть выявлен визуально или фотометрически.

Техника анализа:

1. В каждую ячейку вносят раствор, содержащий антитела, о которых заранее известно, что они отличаются высокой специфичностью по отношению к анализируемому антигену, то есть реагируют только с ним. Через некоторое время, необходимое для срабатывания механизма адсорбции, ячейки промывают. После этого в них остаются лишь антитела, сцепленные с поверхностью ячеек.

2. В ячейки вносят пробы, в которых хотят проверить наличие какого-либо антигена. При наличии антигенов они попадают в объятия антител. Образовавшиеся в таком случае комплексы «антиген-антитело» останутся в ячейках после очередной их промывки.

Как же узнать, произошло ли образование таких комплексов?
И если они образовались, то как определить наличие и количество антигена в пробе?

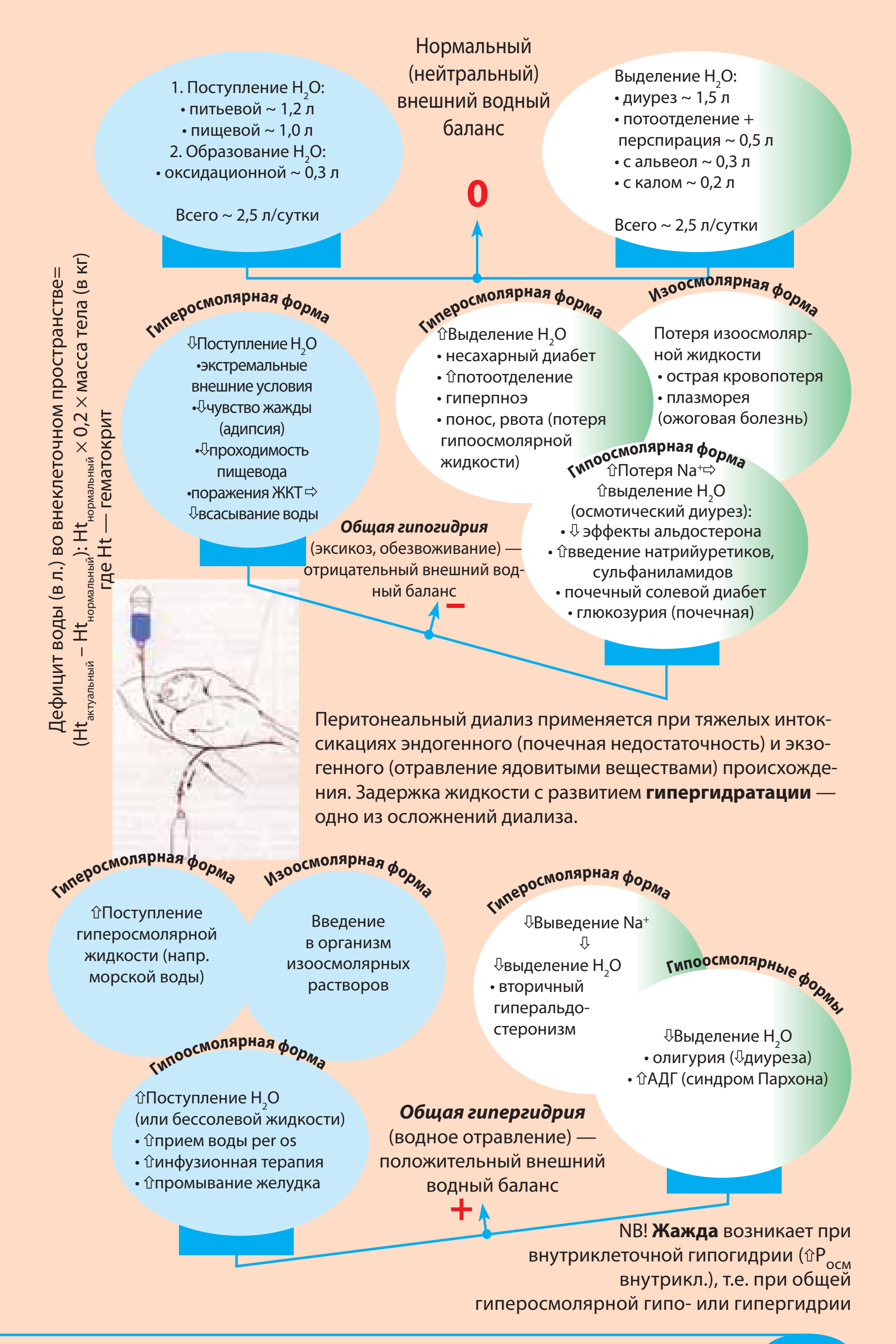
3. Для ответа на эти вопросы берут антитела аналогичные тем, которые вносили в ячейки на 1 стадии анализа и метят их ферментом. Делают это с помощью специально подобранного химического реагента, который сшивает молекулы фермента с молекулами антител. Гибридные молекулы-сцепки (конъюгаты) сохраняют активность фермента и иммунную активность. Раствор с такими конъюгатами вносят в ячейки на 3 стадии анализа. Теперь уже меченые антитела находят «свои» антигены и соединяются с ними. Образуется нечто подобное сандвичам (англ. sandwich —бутерброд), где антигены находятся между двух антител, причем один из них с меткой.

Каким образом можно заставить метку «заговорить»?

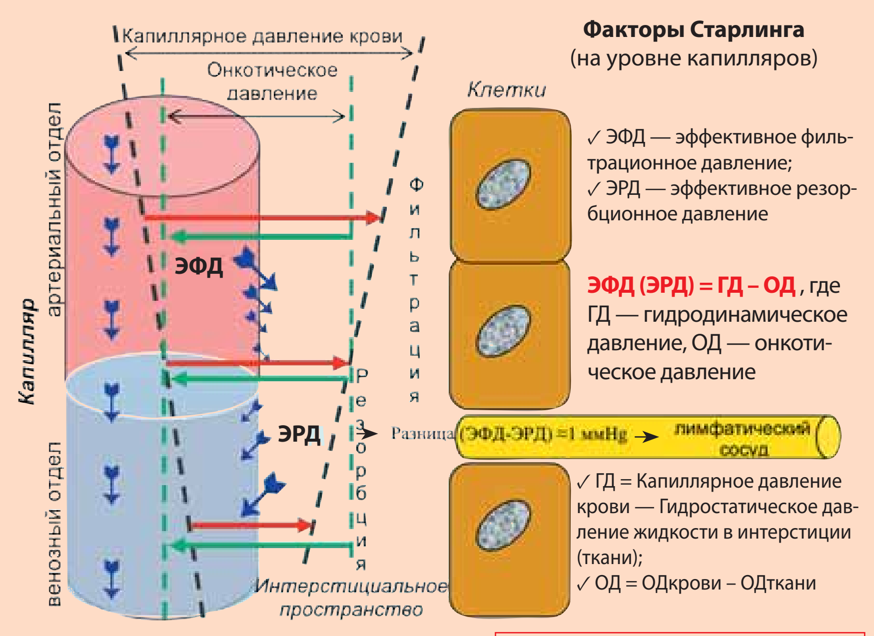
4. Для этого в ячейки добавляют субстрат — вещество, которое под действием фермента окисляется; при этом раствор окрашивается. Интенсивность окраски непосредственно зависит от количества фермента, а оно, понятно, пропорционально количеству антигенов, удерживающих антитела с меткой.

5. С помощью фотометрии и последующей цифровой обработки на компьютерном анализаторе оценивают интенсивность окраски и, тем самым, определяют наличие и количество искомого антигена.

Типовые формы нарушения обмена воды



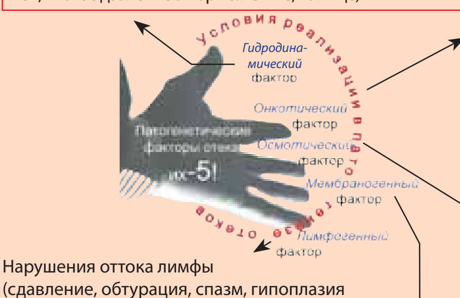
Патогенетические факторы отека



А. ⇧ Венозное давление (сердечная недостаточность, повышение внутригрудного давления, сдавление или обтурация венозных сосудов...)
Б. ⇩ Гидростатическое давление в тканях (разрыхление тканей, низкое давление в норме: легкие, на лице)

А. Гиперонкия тканей:
- ⇧распад белка (повреждения, гипоксия; тяжелое голодание организма)
- выход белка из крови при увеличении проницаемости сосудов
- ⇧гидрофильность коллоидов (выраженный дефицит тироксина, гипокальциония, нарушения КОС)

Б. Гипоонкия крови:
- ⇩синтез белка (заболевания печени, гиперкортизолизм)
- ⇧потеря белка (протеинурия; плазморея при ожогах)
- диспротеинемия (⇩соотношения между крупно- и мелкодисперсными белками: напр. при болезнях печени)



Нарушения оттока лимфы (сдавление, обтурация, спазм, гипоплазия лимфатических сосудов; ⇧ венозное давление...)

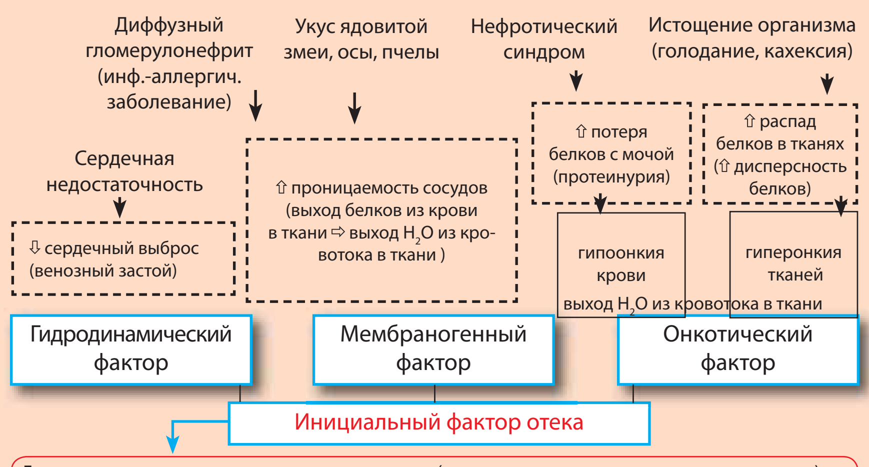
А. Гиперосмия тканей
- накопление нормально образующихся осмотически активных веществ (ОАВ) из-за ⇩ их всасывания (венозная гиперемия, воспаление, сердечная недостаточность, тромбоз)

⇧ образование ОАВ при распаде тканей, гипоксии)

Б. Гипоосмия крови (редко!)

⇧Проницаемость сосудов для белка:
- интенсивные вазомоторные реакции
- пассивное механическое растяжение сосудов (паралич сосудов, гиперволемия)
- воздействия на сосуды БОВ (гистамин, кинины, простагландины …), экзогенных химических веществ (яды насекомых, змей, соединения As), физических факторов (⇧⇩t° , ионизирующая радиация); • Авитаминозы (⇩вит. С …)
- Нарушения нервной трофики сосудой стенки

Принципиальная схема патогенеза отеков



Инициальный фактор отека

Гиповолемия → раздражение волюмрецепторов (предсердия, дуга аорты, каротидные синусы) → выделение альдостерона (клубочковая зона коры надпочечников) → перекрытие всех путей выделения натрия из организма → гипернатриемия → гиперосмия крови → раздражение осморецепторов (гипоталамус) → выделение антидиуретического гормона (нейрогипофиз) → увеличение факультативной реабсорбции воды в почках → восстановление объема циркулирующей крови в условиях продолжающегося действия неустраненной причины отека → дальнейшее развитие отека.

Включение остальных четырех патогенетических факторов:

Накопление и задержка воды в тканях
сдавление венозных сосудов
повышение венозного давления

Гидродинамический фактор

⇩Объемная скорость кровотока
циркуляторная/микроциркуляторная гипоксия

Нарушение процессов окисления веществ, ацидоз

Накопление БОВ (гистамин, кинины, простагландины...)

Нарушения трофики сосудистой стенки

⇧Проницаемость сосудов для белков

Мембраногенный фактор

Сдавление лимфатических сосудов отечной жидкостью; венозный застой

Лимфогенный фактор

Венозный застой
⇩ вымывание из тканей осмотически активных веществ

⇧Распад белков при гипоксии →
⇧ дисперсность белка + выход белка из крови ⇧$P_{онк}$ в тканях

Онкотический фактор

Нарушение метаболизма
накопление в тканях ионов H^+, K^+ и др. (гиперионния)

Осмотический фактор

ОТЕК

Сердечный Нефритический Токсический Нефротический Кахектический…

Схема патогенеза отека головного мозга



Кислотно-основаниевый гомеостаз

Кислотно-основаниевое состояние (КОС) = соотношение активных масс кислот (протонов) и оснований (в т.ч. гидроксильных ионов) в биологических средах организма

Кислотно-основный гомеостаз + Закон электронейтральности + Закон изоосмолярности +

$pH = -lg[H^+]$

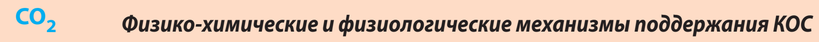
Закон изоосмолярности: «Осмотическое давление в средах, между которыми происходит обмен кислотами и основаниями, не изменяется»

Закон электронейтральности: «При изменениях баланса между кислотами и основаниями соотношение между анионами и катионами в данной среде не изменяется»

Взаимодействие законов изоосмолярности и электронейтральности в средах, разделенных полупроницаемыми мембранами, регламентируется правилами закона Доннана: «Распределение ионов на полупроницаемых мембранах»

$$\frac{[Cl^-]_{плазм.}}{[Cl^-]_{эритр.}} = \frac{[HCO_3^-]_{плазм.}}{[HCO_3^-]_{эритр.}}$$

$$[Cl^-]_{плазм.} \times [Na^+]_{плазм.} = [Cl^-]_{эритр.} \times [Na^+]_{эритр.}$$



CO_2

Физико-химические и физиологические механизмы поддержания КОС

$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$

Бикарбонатный буфер
плазмы крови

($NaCl_{плазмы}$): Na^+ Cl^-

⇧HCO_3^-

(по закону Доннана)

Эритроцит

Cl^-

$K^+ HbO_2$

KCl KHb O_2

Окислительные процессы в тканях

$HbCO_2$

$CO_2 + Hb$

Кислоты		Основания
H_2CO_3	⇄	HCO_3^-
$H_2PO_4^-$	⇄	HPO_4^{--}
Prot H^+	⇄	$Prot^-$

H^+

Буферные системы плазмы крови

H^+

Экзогенные нелетучие кислоты

Ткани

H_2CO_3

Нелетучие кислоты

CO_2

Метаболические процессы

$1H^+$ $2Na^+$

$3K^+$

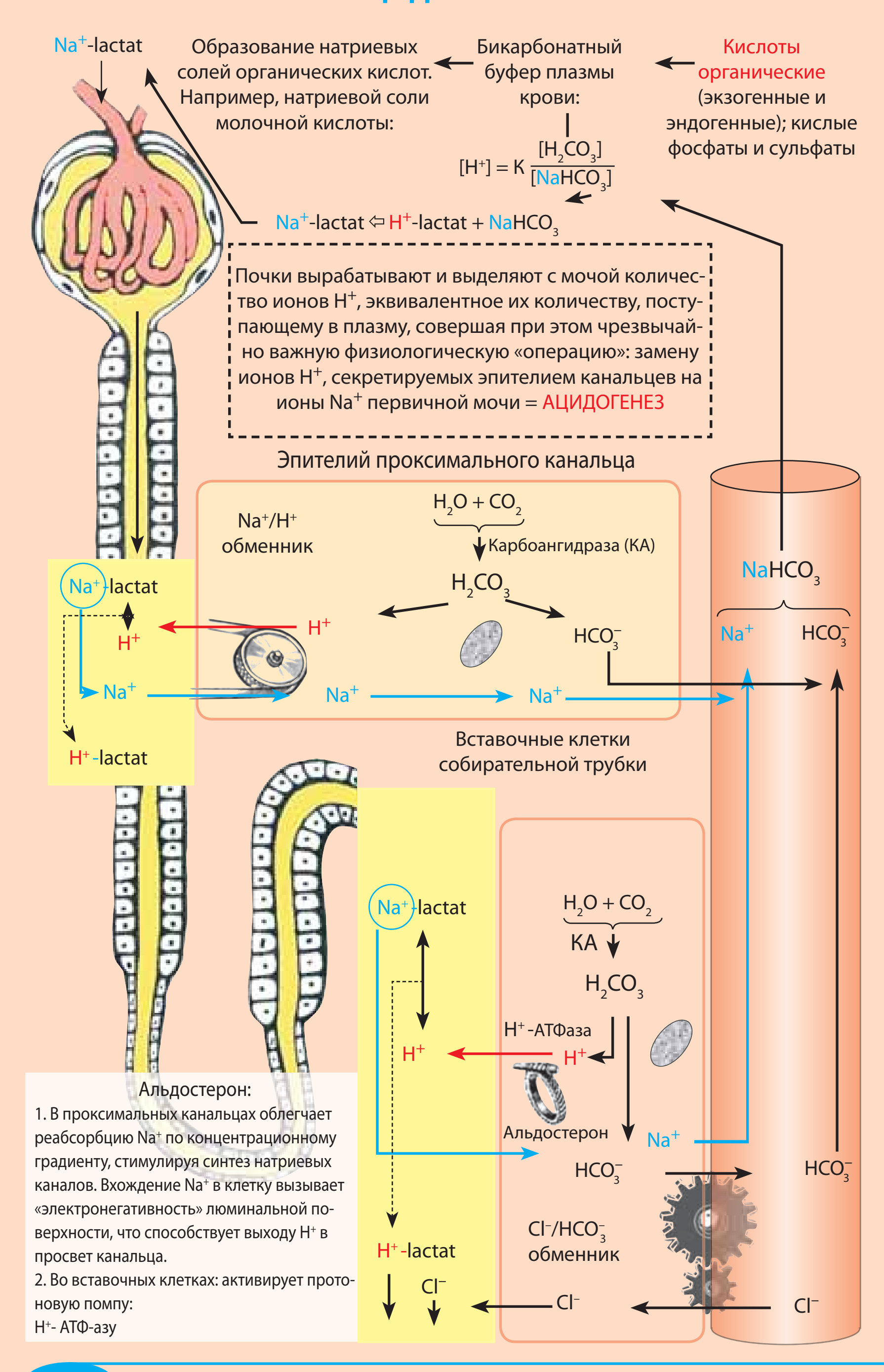
(по закону электронейтральности)

моча

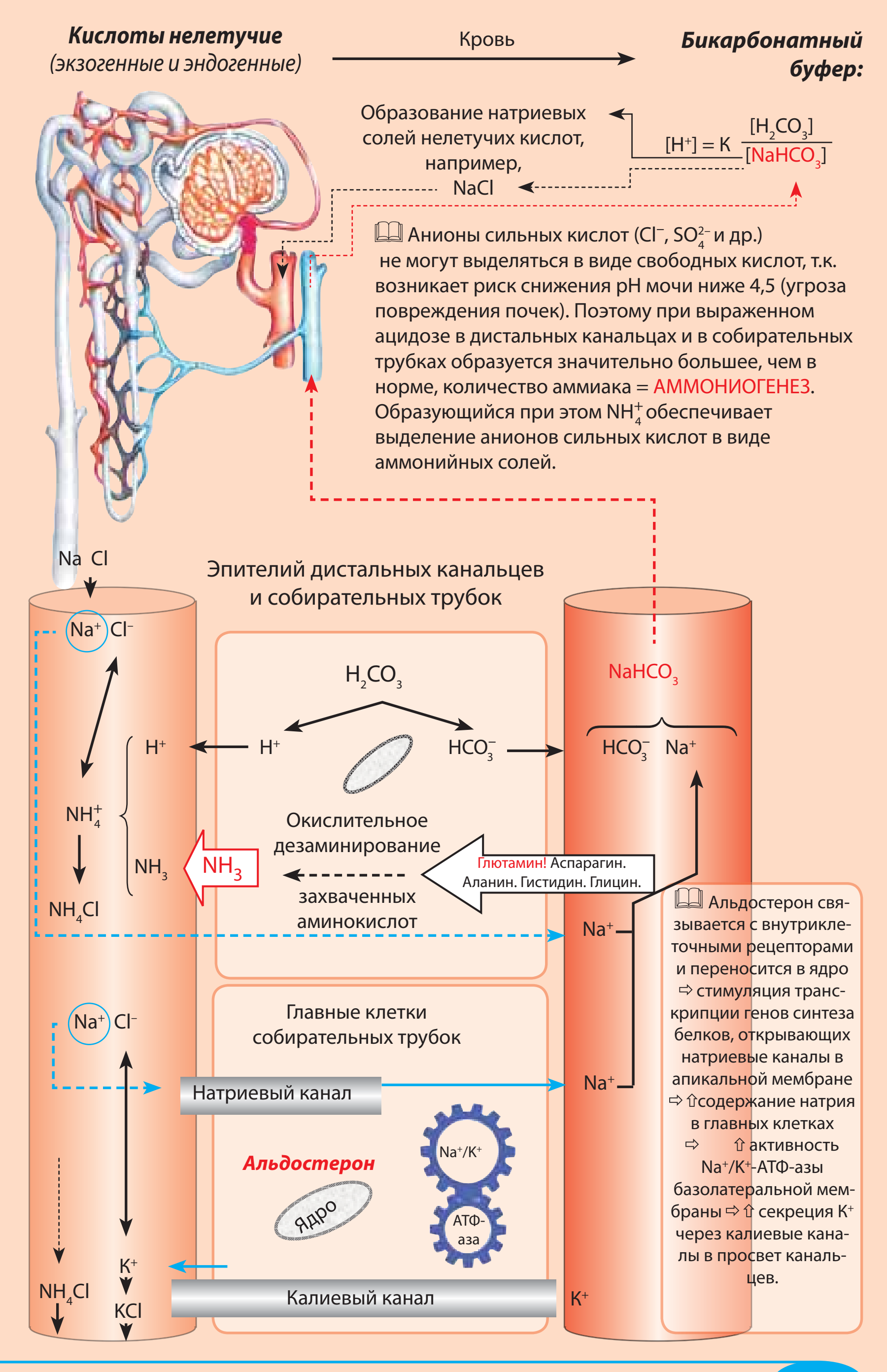
Почечные механизмы поддержания КОС:

- Ацидогенез
- Аммониогенез
- Обмен Берлинера
- Дополнительная экскреция фосфатов

Почечные механизмы регуляции КОС. Ацидогенез



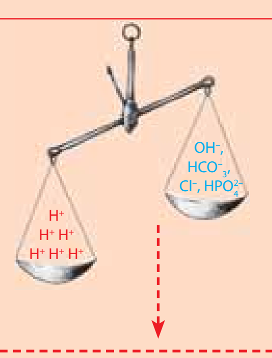
Почечные механизмы поддержания КОС (аммониогенез, обмен Берлинера)



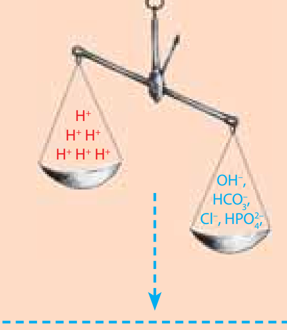
Формы расстройств кислотно-основаниевого состояния организма

Ацидоз — типовая форма нарушения КОС организма, характеризующаяся абсолютным или относительным увеличением содержания кислот (H^+) в плазме крови.

Алкалоз — типовая форма нарушения КОС организма, характеризующаяся абсолютным или относительным уменьшением содержания кислот (H^+) в плазме крови.







Ацидоз

I. **Газовый**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

II. **Негазовый**:

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\downarrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

А. **Метаболический:**
1. кетоацидоз
2. лактатацидоз

Б. **Выделительный:**
1. почечный
2. гастроэнтеральный

В. **Экзогенный**

III. **Смешанный** (сочетание I и II):

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

Алкалоз

I. **Газовый**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\downarrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

II. **Негазовый**:

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

А. **Выделительный:**
1. почечный
2. гастроэнтеральный
3. дегидратационный

Б. **Экзогенный**

III. **Смешанный** (сочетание I и II):

$$pH = \frac{[H_2CO_3^-]\downarrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

IV. **Комбинированные нарушения**
(сочетания различных форм ацидозов и алкалозов)

Ацидозы/Алкалозы

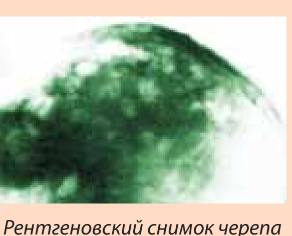
Компенсированные расстройства КОС
- pH — норма;
- клинически не проявляется

Некомпенсированные расстройства КОС:
- pH — ⇧ или ⇩;
- клинически проявляется

Почечные ацидозы (причины, виды, последствия)

I. Задержка выделения нелетучих кислот вследствие снижения клубочковой ультрафильтрации при:

✓ Уменьшении объемной скорости клубочкового кровотока (шунтирование кровотока, коллапс; рефлекторный спазм, компрессия, обтурация почечных сосудов)
✓ Диффузном гломерулонефрите
✓ Нефросклерозе
✓ Уремии



Рентгеновский снимок черепа больного почечным рахитом (диффузное обеднение известью, образование кист)



II. Нарушения на уровне канальцев и собирательных трубок, т.е. при ⇩ ацидогенеза, ⇩реабсорбции HCO_3^-:

А. Надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона)

Б. Канальцевый проксимальный ацидоз II типа («гиперкалиемический») [блок/дефицит карбоангидразы]:
1. Наследственная форма (синдром Лайтвуда–Олбрайта)
2. Приобретенная форма (ингибирование КА сульфаниламидами, мочегонными средствами: диакарбом, гипотиазидом...)

В. Канальцевый дистальный ацидоз I типа(«гиперхлоремический» т.к. снижается выведения Cl^-) [наследственный дефицит H^+-АТФ-азы]

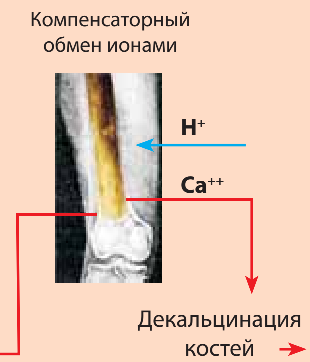
⇩

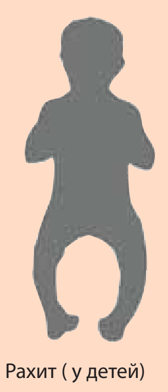
синдром Баттлера–Олбрайта



Нефрокальциноз

Компенсаторный обмен ионами





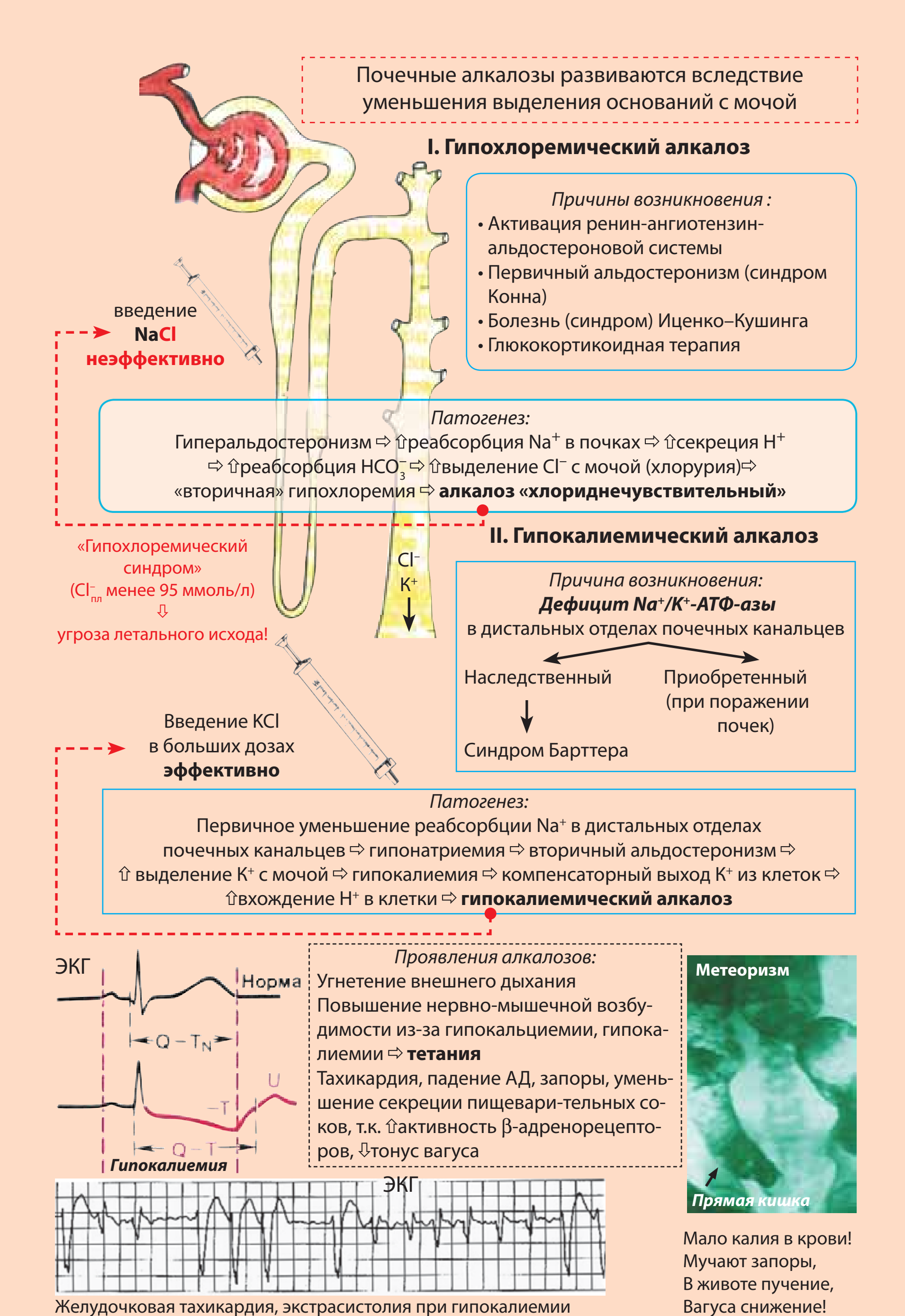
Гиперкальциемия

Ca++

Декальцинация костей → Рахит (у детей)

📖 Чувствительный маркер метаболической активности остеобластов костной ткани — концентрация остеокальцина в крови. **Остеокальцин** — наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости; продуцируется остеобластами; синтез зависит от вит. К и Д3.

Почечные алкалозы



Почечные алкалозы развиваются вследствие уменьшения выделения оснований с мочой

I. Гипохлоремический алкалоз

Причины возникновения :

- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Первичный альдостеронизм (синдром Конна)
- Болезнь (синдром) Иценко–Кушинга
- Глюкокортикоидная терапия

Патогенез:

Гиперальдостеронизм ⇨ ⇧реабсорбция Na^+ в почках ⇨ ⇧секреция H^+ ⇨ ⇧реабсорбция HCO_3^- ⇨ ⇧выделение Cl^- с мочой (хлорурия)⇨ «вторичная» гипохлоремия ⇨ **алкалоз «хлориднечувствительный»**

введение **NaCl** **неэффективно**

«Гипохлоремический синдром» ($Cl^-_{пл}$ менее 95 ммоль/л) ⇩ угроза летального исхода!

II. Гипокалиемический алкалоз

Причина возникновения:

Дефицит Na^+/K^+-АТФ-азы

в дистальных отделах почечных канальцев

Наследственный → Синдром Барттера

Приобретенный (при поражении почек)

Введение KCl в больших дозах **эффективно**

Патогенез:

Первичное уменьшение реабсорбции Na^+ в дистальных отделах почечных канальцев ⇨ гипонатриемия ⇨ вторичный альдостеронизм ⇨ ⇧ выделение K^+ с мочой ⇨ гипокалиемия ⇨ компенсаторный выход K^+ из клеток ⇨ ⇧вхождение H^+ в клетки ⇨ **гипокалиемический алкалоз**

Проявления алкалозов:

Угнетение внешнего дыхания

Повышение нервно-мышечной возбудимости из-за гипокальциемии, гипокалиемии ⇨ **тетания**

Тахикардия, падение АД, запоры, уменьшение секреции пищевари-тельных соков, т.к. ⇧активность β-адренорецепторов, ⇩тонус вагуса

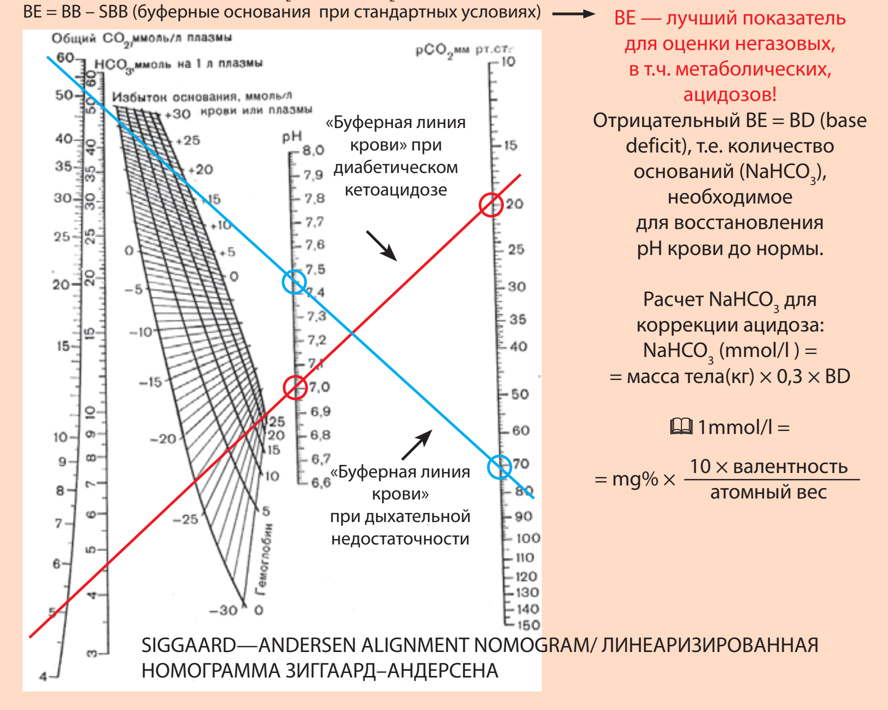
Желудочковая тахикардия, экстрасистолия при гипокалиемии

Мало калия в крови!
Мучают запоры,
В животе пучение,
Вагуса снижение!

Расчет показателей КОС

BLOOD ACID-BASE VALUES / ПОКАЗАТЕЛИ КОС			
Actual pH	**Истинный pH**	**pH**	**7,35–7,45**
Carbon dioxide tension, pCO_2	Парциальное напряжение CO_2	pCO_2	34–45 mm Hg
Total CO_2	Общая CO_2	ΣCO_2	18–30 mmol/l blood
Standart bicarbonate	Стандартный бикарбонат	SB	21–25 mmol/l plasma
Buffe Base	Буферные основания	BB	45–52 mmol/l blood
Base Excess	Сдвиг буферных оснований	BE	±2,5 mmol/l blood

ΣCO_2 (сумма всех форм существования CO_2 в крови): $\Sigma CO_2 = [HCO_3^-] + [H_2CO_3] + [CO_2$ раств.$]$
SB — бикарбонат крови при: $HbO_2 = 100\%$, $pCO_2 = 40$ mm Hg, температуре крови 38° C.
BE = BB – SBB (буферные основания при стандартных условиях) ⟶



SIGGAARD—ANDERSEN ALIGNMENT NOMOGRAM/ ЛИНЕАРИЗИРОВАННАЯ НОМОГРАММА ЗИГГААРД–АНДЕРСЕНА

BE — лучший показатель для оценки негазовых, в т.ч. метаболических, ацидозов!

Отрицательный BE = BD (base deficit), т.е. количество оснований ($NaHCO_3$), необходимое для восстановления pH крови до нормы.

Расчет $NaHCO_3$ для коррекции ацидоза:
$NaHCO_3$ (mmol/l) =
= масса тела(кг) × 0,3 × BD

📖 1mmol/l =

$$= mg\% \times \frac{10 \times \text{валентность}}{\text{атомный вес}}$$

Номограмма позволяет по двум измеренным показателям КОС (например, pH и pCO_2) определить остальные параметры КОС с помощью «буферной линии крови». Это прямая линия, проведенная через две установленные при измерении точки на соответствующих шкалах (в данных примерах эти точки обозначены кружками), указывает искомые значения остальных показателей КОС в точках ее пересечения с другими шкалами.
Такой расчет в современных анализаторах, как правило, компьютеризирован.

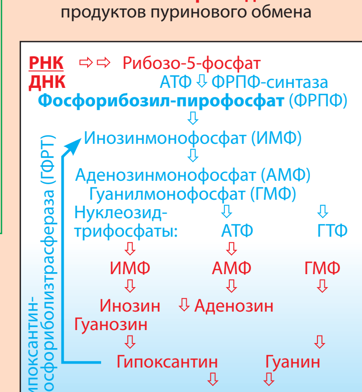
Гиперурикемия. Подагра

Гиперурикемия — повышенное содержание в крови мочевой кислоты (2,6,8 –триоксипурина; лат. acidum uricum) являющейся конечным продуктом пуринового обмена. При взаимодействии мочевой кислоты с бикарбонатами и фосфатами натрия или калия образуются мочекислые соли **ураты** (син. биураты).
Патогенетически значимая гиперурикемия лежит в основе подагры.

Подагра — заболевание, возникающее в результате нарушения пуринового обмена и характеризующееся отложением уратов в суставах и/или околосуставных тканях, в костях, хрящах, сухожилиях, а также — в органах (чаще, в почках).

Стадии подагры:
1. Скрытая гиперурикемия;
2. Острый подагрический артрит с межприступными периодами;
3. Хронический подагрический артрит («тофусная подагра»)

Синтез и **распад** продуктов пуринового обмена



📖 **Подагра** — древнейшее заболевание(описано Гиппократом), достаточно широко распространено в современном мире, особенно, среди мужчин (напр., в США подагрой страдает ≈1% населения [около 2,5 млн. человек]: из них ≈95% — мужчины; остальные — женщины и лишь в редких случаях — дети).

Тофусы в области коленного сустава



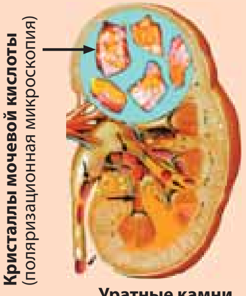
Tophus podagricus
(по Ken Moreman)

Рецидивирующие острые приступы моноартрита (воспаления одного сустава с отеком, покраснением и мучительной болью) — характерный признак подагры! Обычно это 1-й предплюснофаланговый сустав стопы (наиболее «холодный» сустав; чем ниже t°, тем быстрее кристаллизуются ураты), реже — коленный, локтевой, плечевой, лодыжечный суставы.

Норма МК в крови (ммоль/л)
у ♂ 0,24–0,42; у ♀ 0,16–0,36



📖 Узел подагрический (tophus podagricus, tophus uricus).
Тофусы — плотные , безболезненные на ощупь узелки (очаги фиброза) вокруг зоны отложения уратов в коже, хрящах (особенно, ушных раковин) и суставах.



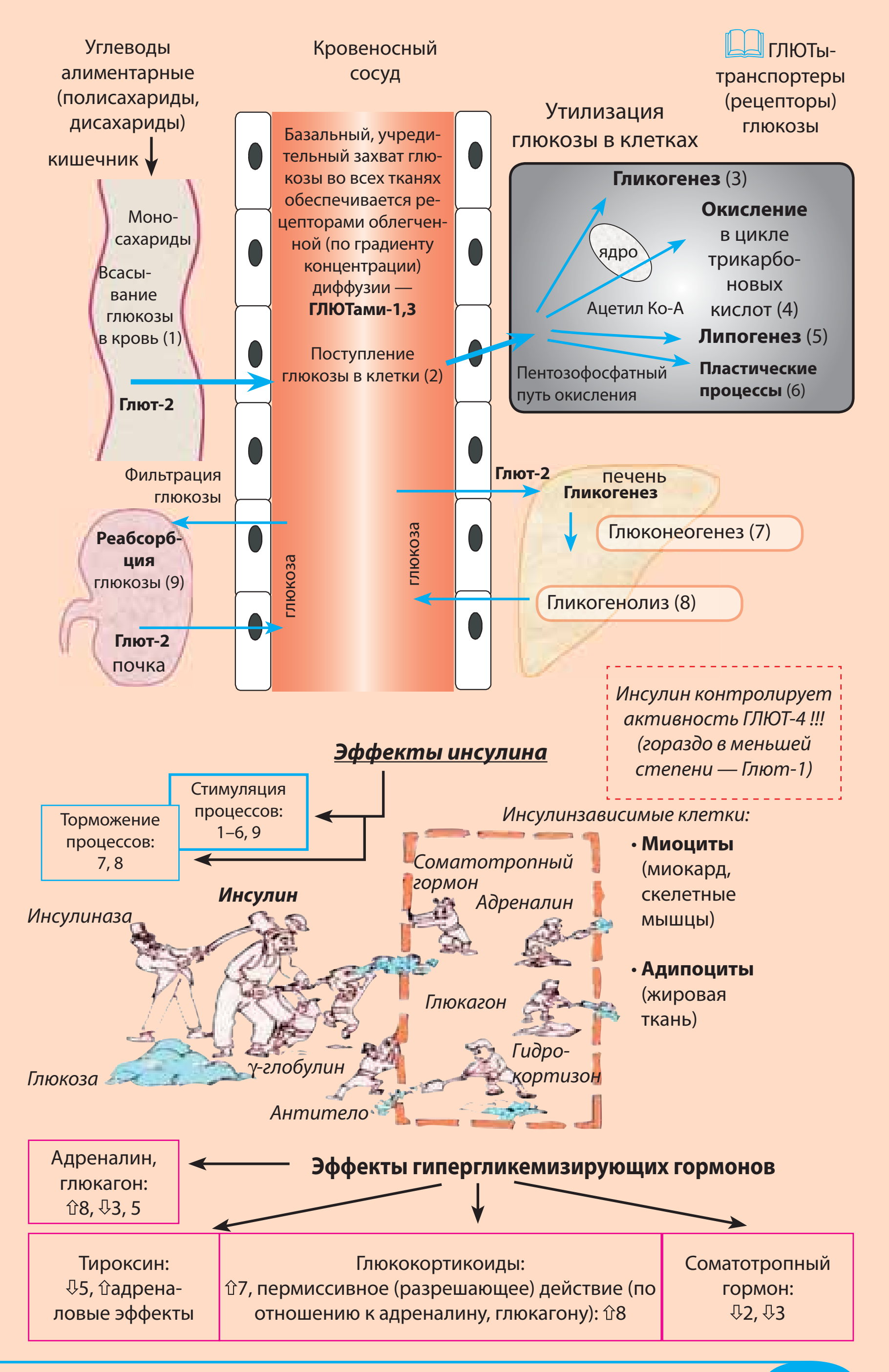
Кристаллы мочевой кислоты (поляризационная микроскопия)

Уратные камни
(указаны стрелками)

Основные причины гиперацидурикемии
- **Питание** высококалорийными продуктами (в основном, животного происхождения) — **источниками пуринов** + **АЛКОГОЛЬ**
- **Повышенный/ускоренный распад пуриновых нуклеотидов** (гибель клеток при лейкозных бластных кризах, рамбдомиолизе, миеломной болезни, псориазе, гемолитической анемии…).
- **Наследственные дефекты пуринового обмена**: избыток ФРПФ-синтазы; дефицит ГФРТ(⇩ метаболизации гипоксантина).
- **Уменьшение выделения уратов почками:** ⇩ клубочковой фильтрации МК (при уремии); ⇩ канальцевой секреции МК (при негазовых ацидозах из-за слабой конкуренции МК с органическими кислотами за переносчики); ⇧ дистальной канальцевой реабсорбции МК (при гиперпаратиреозе, синдроме Барттера).

При тяжелой форме подагры часто развивается **нефролитиаз**, реже —**тубулоинтерстициальный нефрит** (отложение уратов в интерстиции и кристаллов МК в канальцах). В дальнейшем может развиться нефросклероз и уремия («подагрическая почка») с артериальной гипертензией.

Углеводный обмен и его регуляция



Гипогликемические состояния

ВИДЫ
гипогликемий

Первичные (наследственные):

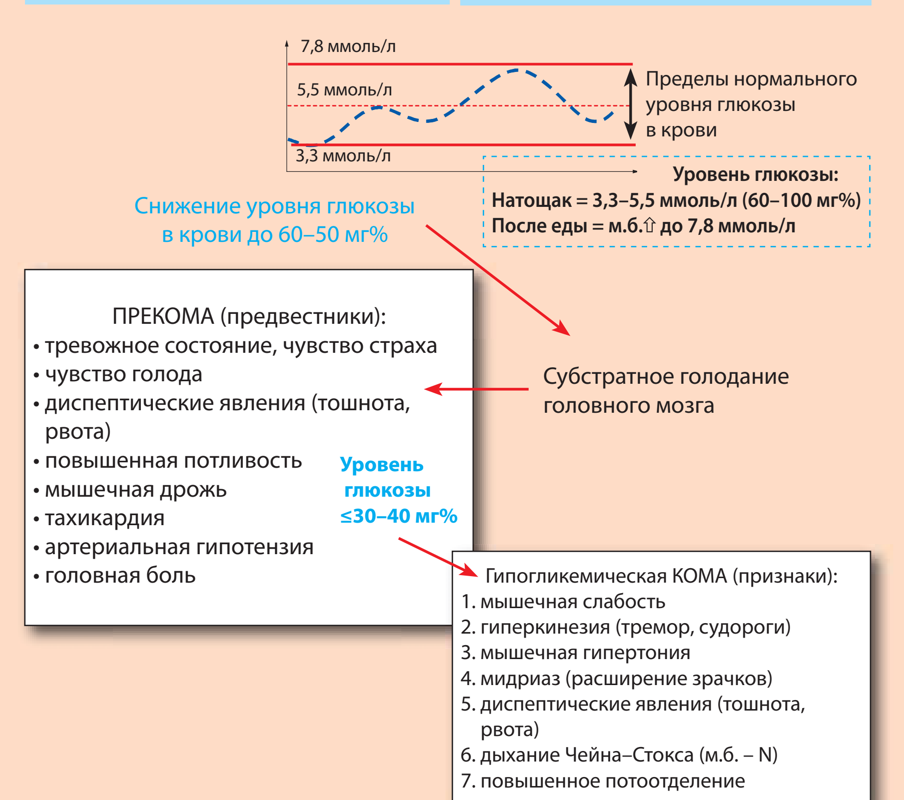
А. НАРУШЕНИЯ ДЕПОНИРОВАНИЯ ГЛИКОГЕНА **(АГЛИКОГЕНОЗЫ)**
- дефицит/блок гликогенсинтетазы

Б. НАРУШЕНИЯ РАСЩЕПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА **(ГЛИКОГЕНОЗЫ — « болезни накопления»):**

1. болезнь **ГИРКЕ** (гликогеноз 1 типа; гепатонефромегальный гликогеноз)
   - дефицит глюкозо-6-фосфатазы
2. болезнь **ПОМПЕ** (гликогеноз 2 типа; генерализованный гликогеноз)
   - дефицит 1,4-глюкозидазы
3. болезнь **Мак-Ардля** (гликогеноз 5 типа; мышечный гликогеноз)
   - дефицит мышечной фосфорилазы…

Вторичные (симптоматические)

1. АЛИМЕНТАРНАЯ
   - голодание
2. ПЕРЕГРУЗОЧНАЯ
   - интенсивная физ. нагрузка
3. НЕЙРОГЕННАЯ
   - стресс
   - расстройства ВНД
4. ЭНДОКРИННАЯ
   - инсулома
   - надпочечниковая недостаточность
5. ПОЧЕЧНАЯ
   - почечная глюкозурия (из-за нарушения реабсорбции глюкозы)



Уровень глюкозы:
Натощак = 3,3–5,5 ммоль/л (60–100 мг%)
После еды = м.б.⇧ до 7,8 ммоль/л

ПРЕКОМА (предвестники):
- тревожное состояние, чувство страха
- чувство голода
- диспептические явления (тошнота, рвота)
- повышенная потливость
- мышечная дрожь
- тахикардия
- артериальная гипотензия
- головная боль

Гипогликемическая КОМА (признаки):
1. мышечная слабость
2. гиперкинезия (тремор, судороги)
3. мышечная гипертония
4. мидриаз (расширение зрачков)
5. диспептические явления (тошнота, рвота)
6. дыхание Чейна–Стокса (м.б. – N)
7. повышенное потоотделение

Сахарный диабет. Основные формы

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) — это состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием многих экзогенных и эндогенных (гл. обр. генетических) факторов, нередко дополняющих друг друга (комитет экспертов ВОЗ по СД,1985).

СД — типовая форма патологии, патогенетическую основу которой составляет гипоинсулинизм, приводящий к нарушению всех видов **обмена веществ**, развитию **микро- и макроангиопатий и иммунной недостаточности**.
Общая заболеваемость СД = **1,0–6,0%**;
Среди лиц с избыточной массой тела = **10,0–30,0%** (ВОЗ,1985)

ИЗСД
(конкордантность у монозигот = = 25–50%)



Клинические классы сахарного диабета
1. ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЙ = ИЗСД, ТИП I
(до 10% всех больных СД)
2. ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫЙ=ИНСД,ТИП II
(до 85% всех больных СД)
а) у лиц с ожирением = 90%
б) у лиц без ожирения =10%
3. СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ
а) СД, связанный с белковым голоданием
б) СД, связанный с заболеваниями поджелудочной железы
в) СД, связанный с эндокринопатиями:
- гиперкортицизм
- гиперальдостеронизм
- тиреотоксикоз
- глюкагонома
- феохромацитома

г) СД, связанный с приемом лекарственных веществ, интоксикациями (аллоксан, глюкокортикоиды, вакор-средство)

ИНСД
(конкордантность у монозигот достигает 100%)

ФАКТОРЫ РИСКА:
- переедание
- ожирение
- гиподинамия

Рецептор инсулина (РИ)

Дефицит инсулина
(абсолютная инсулиновая недостаточность)

Инсулинорезистентность
(относительная инсулиновая недостаточность)

Формы ИЗСД
1. АУТОИММУННАЯ (HLA B8-DR3)
   - антитела к островковым клеткам и другим тканевым элементам
2. ВИРУСИНДУЦИРОВАННАЯ (HLA B15-DR4)
   - β-цитотропные вирусы (краснуха, эпидемический паротит, эпидемический гепатит…)
3. КОМБИНИРОВАННАЯ (HLA B8-DR3/ B15-DR4)
4. МЕДЛЕННОПРОГРЕССИРУЮЩАЯ (MODY) = взрослый тип начала диабета у молодых
   - аутосом. домин. дефицит гексокиназы 1V

Особенности ИЗСД
- юный возраст больных
- дефицит инсулина
- исхудание
- склонность к кетоацидозу

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

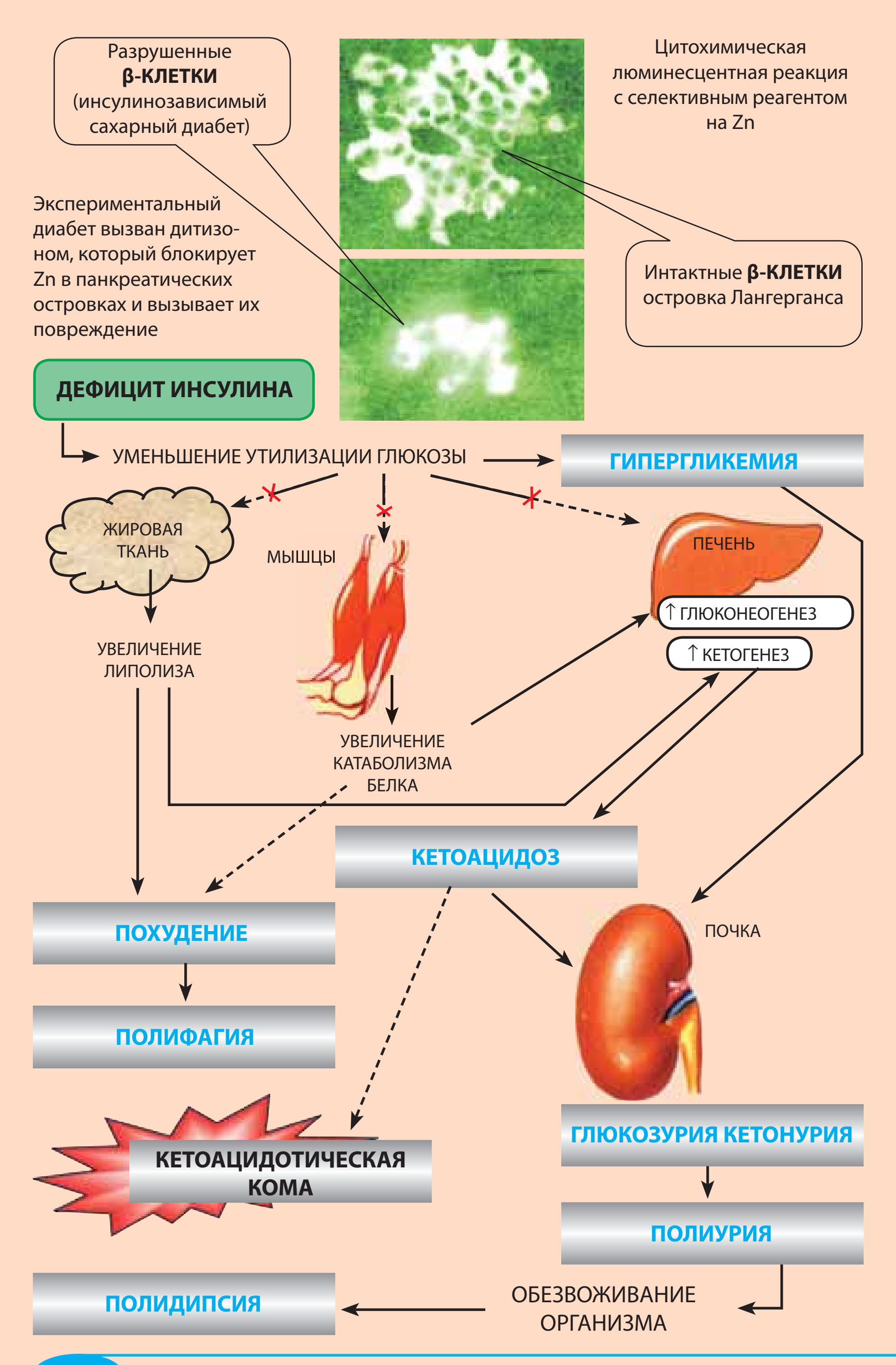
1. ПОВЫШЕННЫЙ РАСХОД **РИ**

2. СНИЖЕНИЕ АФФИННОСТИ **РИ**

3. РАСХОЖДЕНИЕ **РИ** НА ПОВЕРХНОСТИ ГИПЕРТРОФИРОВАННЫХ КЛЕТОК

4. ВЫРАБОТКА АДИПОЦИТАМИ ФНО-α
⇩
СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТИРОЗИНОВЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ

Гипоинсулинизм
(снижение эффектов инсулина)



Абсолютная («панкреатическая») инсулиновая недостаточность (причины и механизмы развития)

1. Дефицит субстратов (аминокислот) для синтеза инсулина

2. Дефицит стимулов биосинтеза инсулина (аминокислот — аргинина, лейцина; жирных кислот, гормонов — СТГ, T_3, T_4, глюкагона, АКТГ; глюкозы

3. Дефицит трансмембранных «транспортеров» (рецепторов) глюкозы — ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1

4. Дефицит гексокиназы IV

5. Мутации генов инсулина (проинсулина)

6. Уменьшение синтеза проинсулина

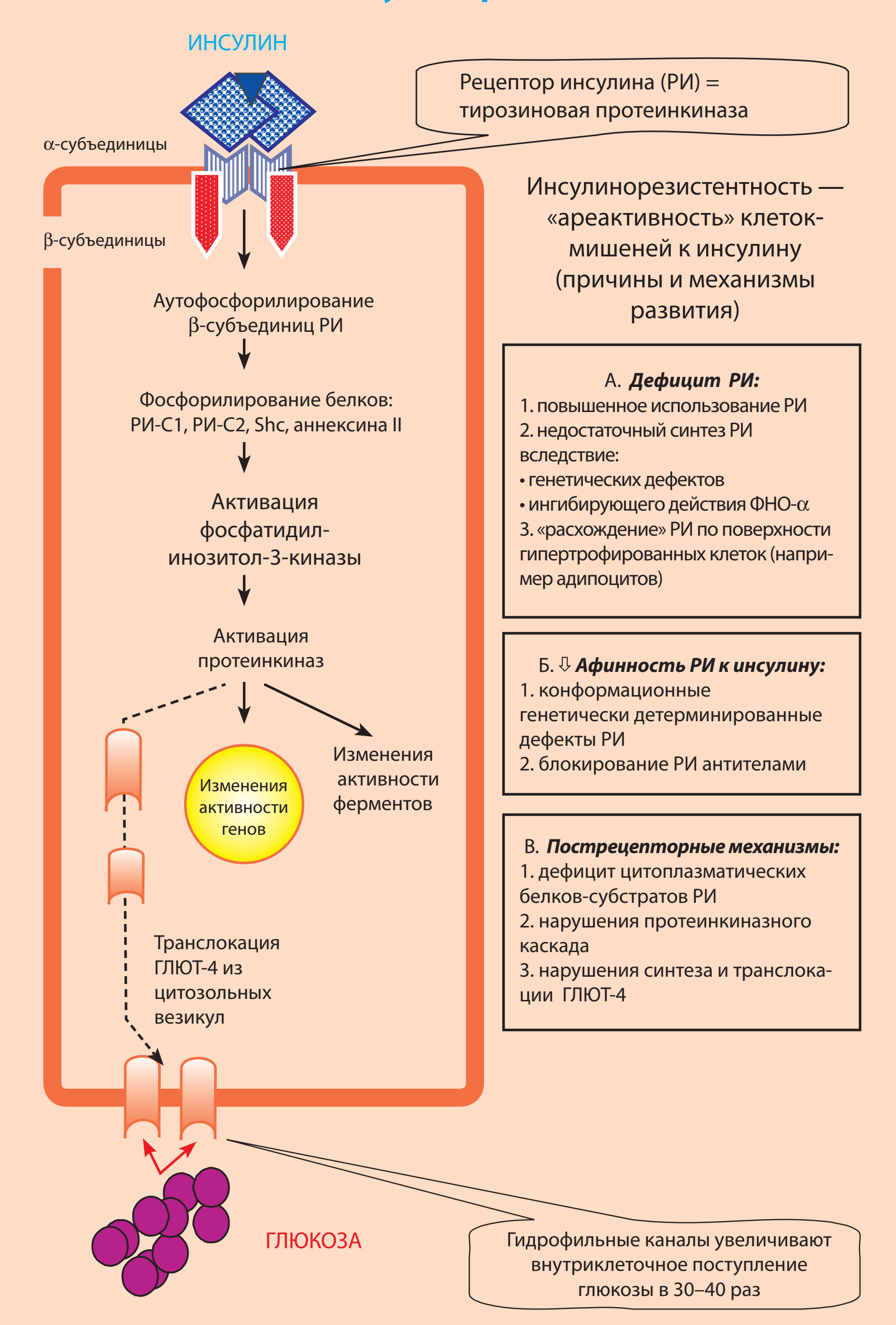
7. Уменьшение образования инсулина из проинсулина

8. Нарушение депонирования инсулина в секреторных гранулах

9. Снижение освобождения инсулина из секреторных гранул (процесс экзоцитоза)

10. Уменьшение количества β-клеток

Относительная инсулиновая недостаточность. Феномен инсулинорезистентности



Инсулинорезистентность — «ареактивность» клеток-мишеней к инсулину (причины и механизмы развития)

А. ***Дефицит РИ:***

1. повышенное использование РИ
2. недостаточный синтез РИ вследствие:
   - генетических дефектов
   - ингибирующего действия ФНО-α
3. «расхождение» РИ по поверхности гипертрофированных клеток (например адипоцитов)

Б. ⇩ ***Афинность РИ к инсулину:***

1. конформационные генетически детерминированные дефекты РИ
2. блокирование РИ антителами

В. ***Пострецепторные механизмы:***

1. дефицит цитоплазматических белков-субстратов РИ
2. нарушения протеинкиназного каскада
3. нарушения синтеза и транслокации ГЛЮТ-4

Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете

Примерно 20% всех больных с недостаточностью кровообращения — это больные сахарным диабетом

Высокий риск развития сосудистых осложнений (микро-и макроангиопатий) при сахарном диабете II типа явился основанием для Американской Кардиологической Ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям

Микроангиопатии
(поражения микрососудов различных органов и тканей: почек, сетчатки, нервной ткани и др.)

↓

диабетическая ангионефропатия
диабетическая ретинопатия
диабетическая нейропатия



Глазное дно больной сахарным диабетом II типа

Механизмы развития микроангиопатий:

- отложение в сосудистой стенке многоатомных сахароспиртов — сорбита, маннита и др. (активация альдозоредуктазы)
- гликозилирование сосудистой стенки
- инфильтрация сосудистой стенки белками острой фазы
- снижение образования эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота
- снижение активности Na^{+}/K^{+} и Ca^{2+} — зависимых АТФ-аз (ионный дисбаланс) ⇨ стойкая вазоконстрикция
- снижение анионного заряда эндотелиальных клеток, способствующее адгезии тромбоцитов
- уменьшение соотношения простациклины/тромбоксаны ⇨ микротромбозы



*Относительный риск развития осложнений сахарного диабета в зависимости от содержания **HbA1c** в крови*

Экспресс – определение гликилированного гемоглобина (метод ионнообменной хроматографии)

диабетическая стопа

Макроангиопатии
(атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга,сердца, почек, нижних конечностей…)

↓

- инсульты
- инфаркты
- «диабетическая стопа»

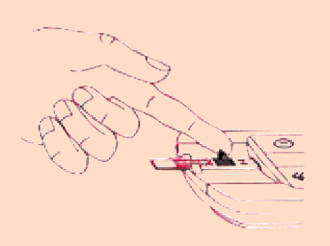
Механизмы развития макроангиопатий:

1. Отложение холестерина в сосудистой стенке вследствие :
- гиперхолестеринемии;
- уменьшения в крови фосфолипидов ;
- повышения в крови липопротеидов низкой плотности;
- снижения липолитической активности сосудистой стенки;
- уменьшения липокаина в крови…

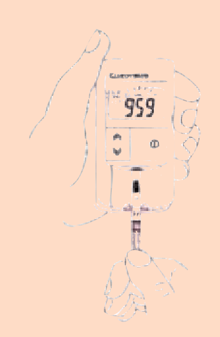
2. Активация тромбообразования.

3. Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стен-

Диабетические коматозные состояния







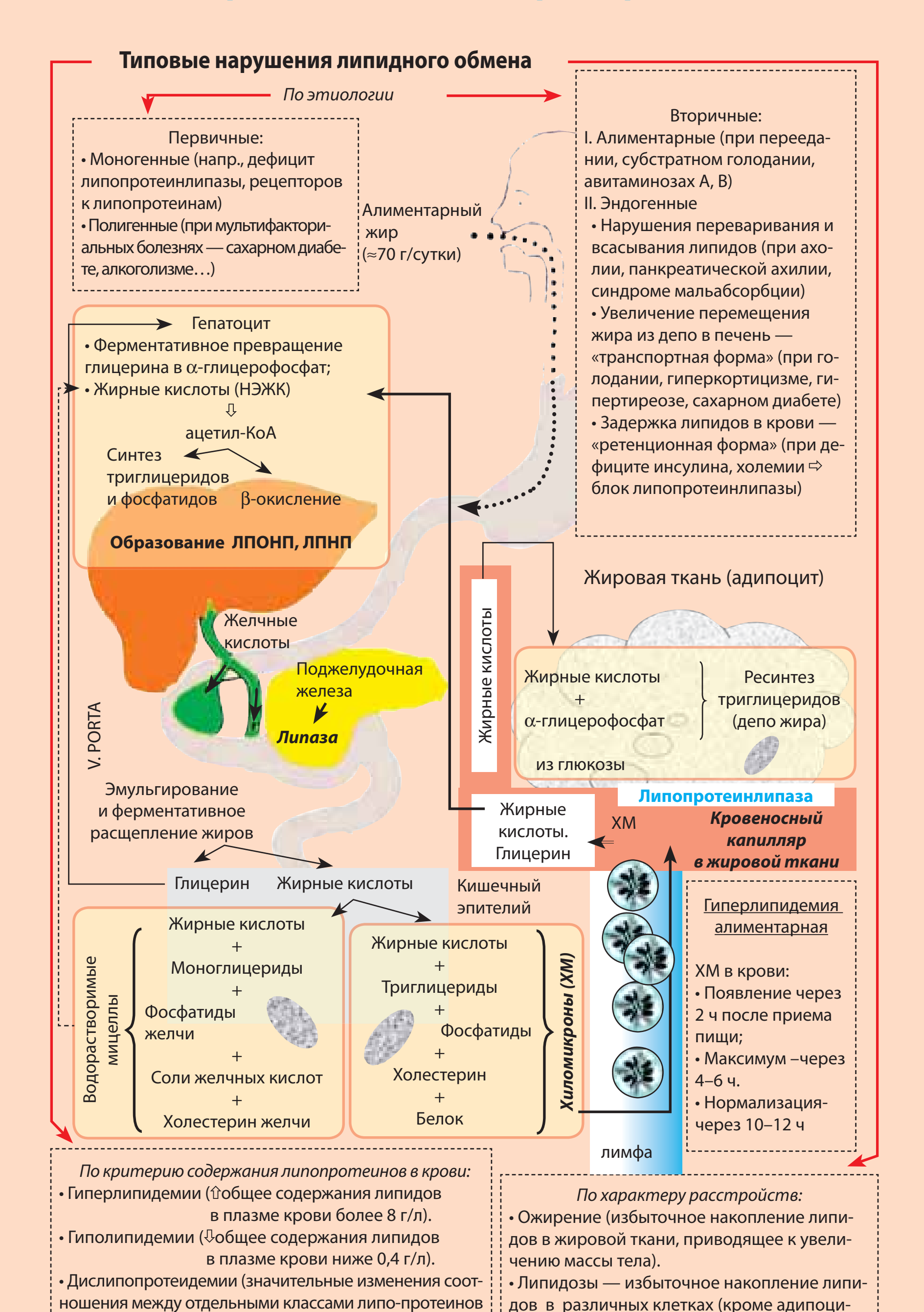
Прибор для определения уровня глюкозы в крови

	Виды		
	Гиперосмолярная	**Кето-ацидотическая**	**Лактат-ацидотическая**
патогенетические факторы	Гиперосмия (резко выраженная!) • Дегидратация головного мозга • Ионный дисбаланс • Нарушения мозгового кровообращения • Энергодефицит	Гипер-кетонемия • Кетоацидоз • Дегидратация головного мозга • Ионный дисбаланс • Энергодефицит	Гипер-лактацидемия • Лактатацидоз • Ионный дисбаланс • **Гипергликемия** (незначительная) • Энергодефицит головного мозга
характерные проявления	Сухость кожи и слизистых оболочек Мышечная гипертония Судороги Арефлексия Артериальная гипотензия Тахипноэ Миоз Гипотония глазных яблок	Запах ацетона в выдыхаемом воздухе Сухость кожи и слизистых оболочек Мышечная гипотония Гипорефлексия Артериальная гипотензия Дыхание Куссмауля Миоз Гипотония глазных яблок	Двигательное возбуждение Диспептические явления (тошнота, рвота) Артериальная гипотензия (м.б. коллапс) Брадикардия Дыхание Куссмауля

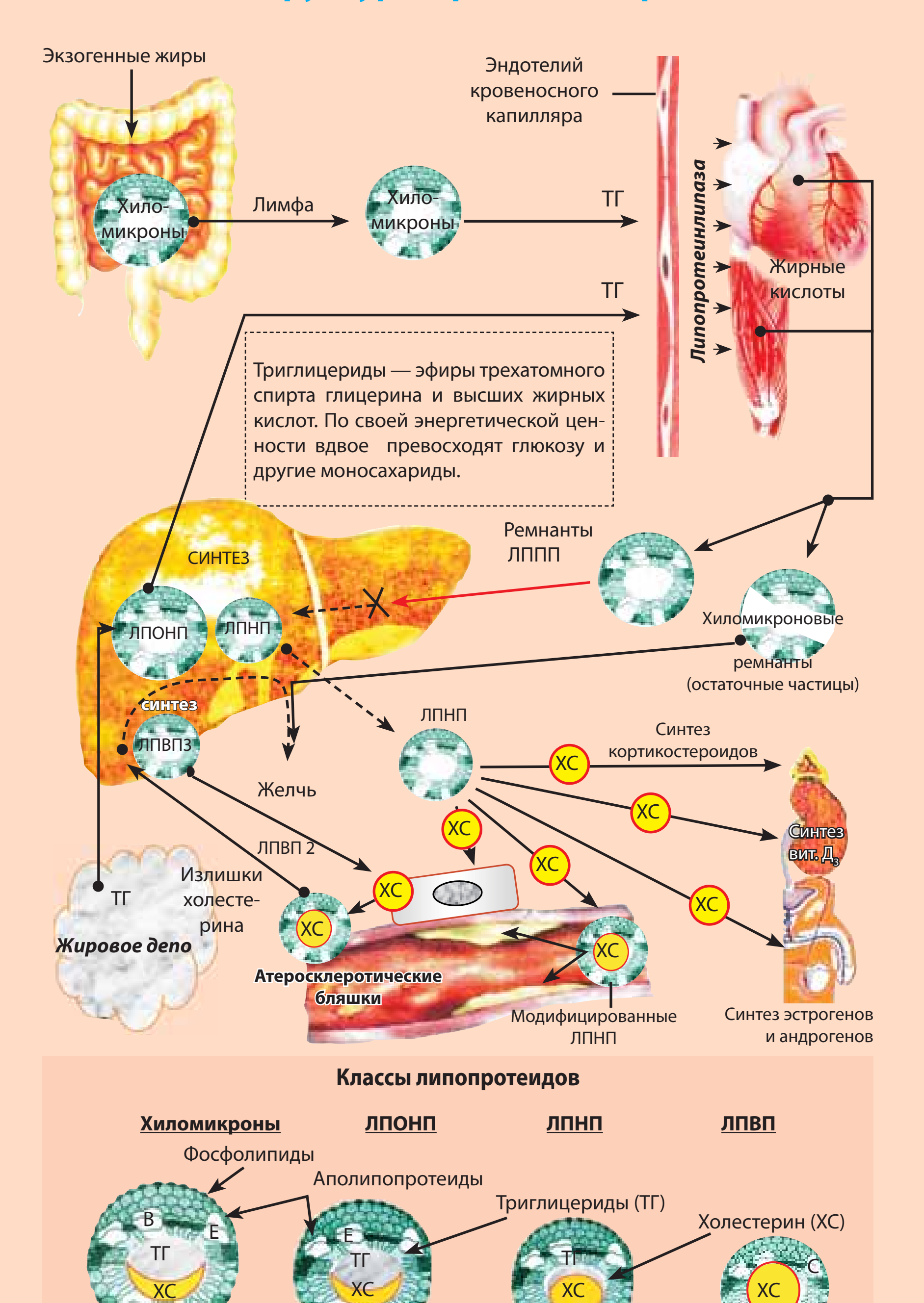


Инсулиновая шприц-ручка

Жировой обмен и его расстройства



Синтез, структура и роль липопротеидов



Классы липопротеидов

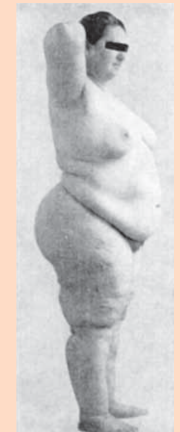
Гиперлипопротеинемии (ГЛП): I, IIa, IV и V типов /по Fredrikson/

ГЛП			Причины развития		Содержание в крови		Характерные клинические проявления
Типы	повышен уровень липопротеидов	%	первичные формы	факторы риска	холестерин	триглицериды	
ГЛП I типа (семейная хиломикронемия)	• хиломикронов	≤1	АР[1] дефицит липо-протеин-липазы	• холемия • дефицит гепарина (системная красная волчанка)	норма	⇧⇧⇧⇧	абдоминальные колики; эмболия и ишемические некрозы pancreas; ксантомы на спине, плечах, ягодицах
ГЛП V типа	• хиломикронов • ЛПОНП	≤5	АР дефицит апо-С II	• алкоголизм • повышение синтеза ЛПОНП в печени	⇧⇧	⇧⇧⇧⇧	аналогичны проявлениям ГПЛ I типа, но возникают позже и менее выражены
ГЛП IIa типа	• ЛПНП	10	АД[2] дефект/дефицит рецепторов к апо-В100 ЛПНП или дефект апо-В100	• повышение уровня глюкокортикоидов (гипер-кортицизм) • гипотиреоз	⇧⇧	норма	ишемическая болезнь сердца; ксантомы ахиллова сухожилия и сухожилия четырехглавой мышцы бедра
ГЛП IV типа (семейная эндогенная гипертриглицеридемия)	• ЛПОНП	45	АД увеличен синтез апо-В (?)	• алкоголизм • хрон. стресс • остр. гепатит • пероральные эстрогеновые контрацептивы	норма или ⇧	⇧⇧	«метаболический Х-синдром»: ожирение, сахарный диабет, стеатоз печени

«Метаболический Х-синдром»
(«Raeven's-синдром», Raeven G., 1989)

- Первичная (генетическая) инсулинорезистентность;
- Гиперинсулинемия (вторичная);
- Снижение толерантности к глюкозе (сахарный диабет II типа);
- Артериальная гипертензия;
- Висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- Нарушения системы гемостаза (⇧фибриноген, ⇧активность ингибитора тканевого плазминогена);
- Гиперурикемия (⇧мочевая кислота в крови)





[1] АР аутосомно-рецессивный тип наследования
[2] АД аутосомно-доминантный тип наследования

Гиперлипопротеинемии IIb и III типов /по Fredrikson/

ГЛП			Причины развития		Содержание в крови		Характерные клинические проявления
Типы	повышен уровень в крови	% от ГЛП	первичные формы	факторы риска	холестерин	триглицериды	
ГЛП IIb типа	• ЛПНП • ЛПОНП	40	АД[1] дефект рецепторов к апо-В100 ЛПНП и ЛПОНП	• диета, обогащенная жирами и холестерином • алкоголизм • табакокурение	⇧⇧⇧	⇧⇧	ускоренный атеросклероз, стеатоз печени, незначительный ксантоматоз
ГЛП III типа (дис-бета-липопротеинемия)	* ЛППП: β ЛПОНП	≤1	АР[2] дефект апо-Е (апо-Е2)	• гипотиреоз • сахарный диабет • алкоголизм • ожирение	⇧⇧	⇧⇧⇧	распространенный атеросклероз (коронарный, абдоминальный, церебральный, почечный и сосудов конечностей)

[1]АД аутосомно-доминантный тип наследования
[2]АР аутосомно-рецессивный тип наследования



Рентгенограммы подвздошной артерии, пораженной атеросклерозом: до лечения (А), после лазерного воздействия на атеросклеротическую бляшку (Б)

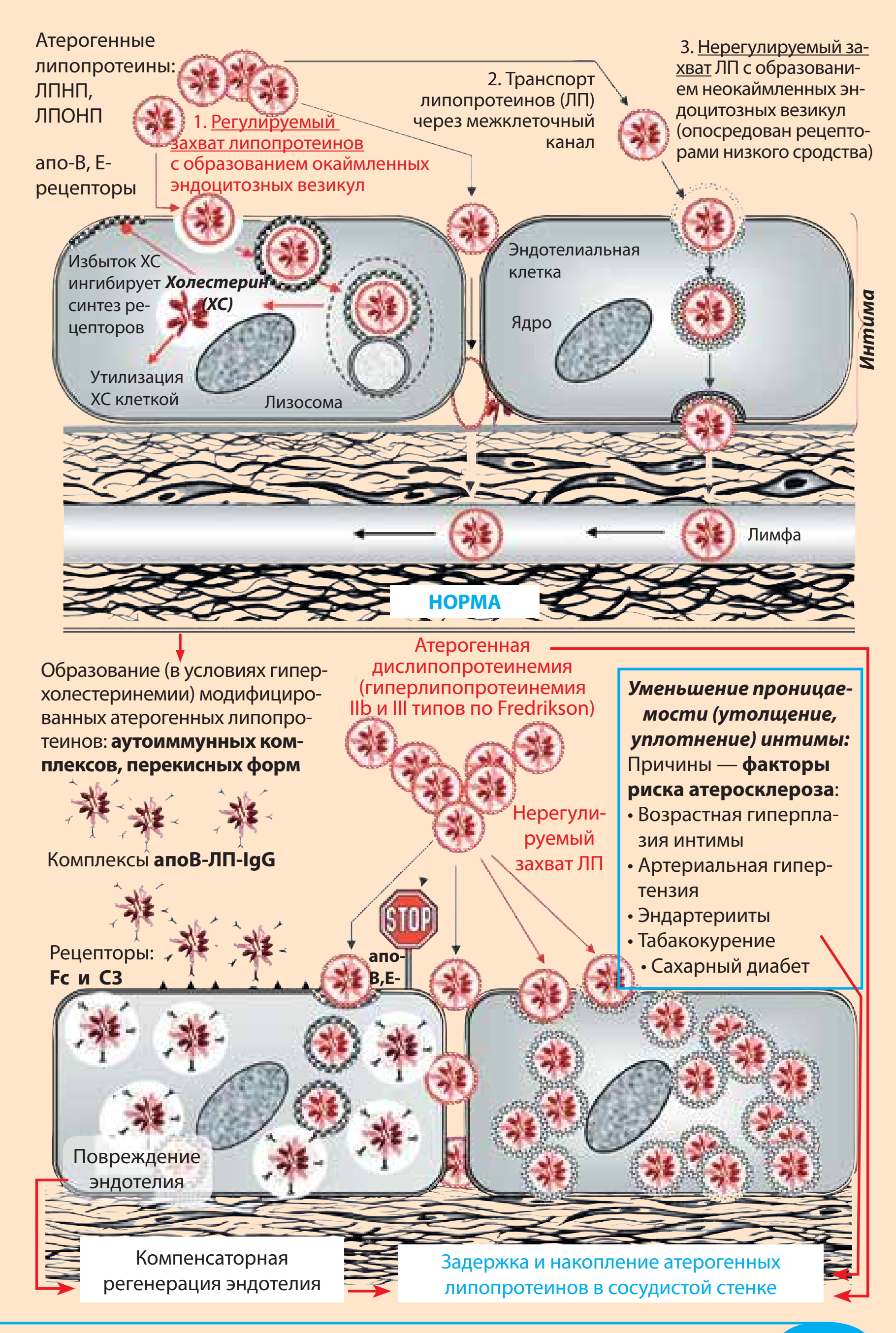
Двухстороннее атеросклеротическое поражение магистральных сосудов голени

(тепловизионная диагностика)

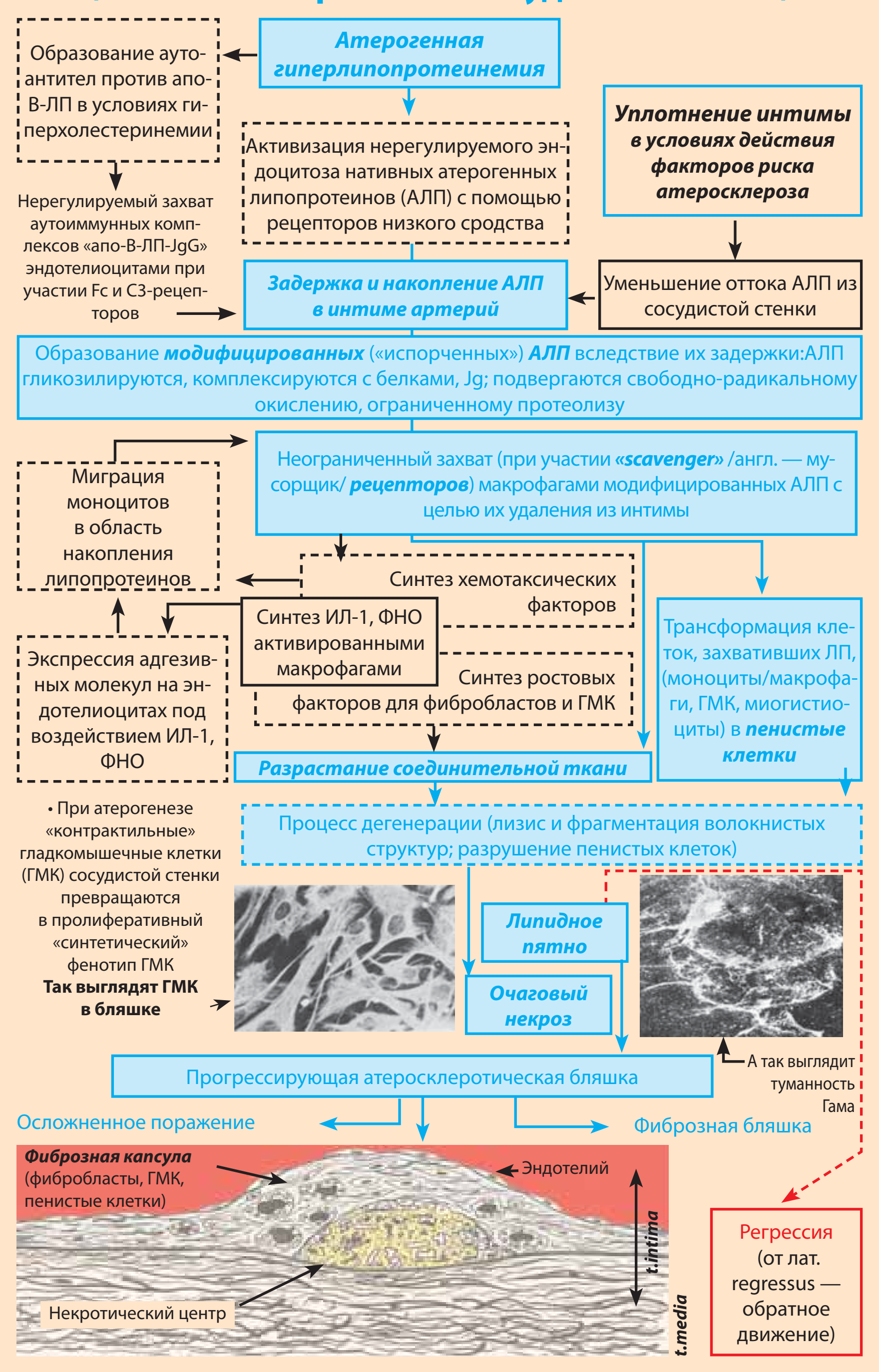
Внутренняя поверхность сосуда, с которой лучом лазера устранили атеросклеротическую бляшку (пунктиром обозначены ее размеры до операции)

(Институт сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева)

Клеточно-молекулярные механизмы транспорта и накопления липопротеинов в сосудистой стенке



Атеросклероз
(патогенез поражения сосудистой стенки)



Гиполипопротеинемии

Виды гиполипопротеинемий

Первичные (наследственные)	Вторичные (приобретенные)

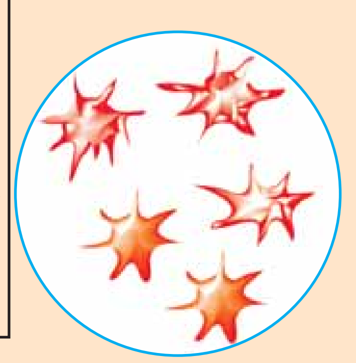
Причины возникновения:
- Субстратное голодание
- Ахолия
- Панкреатическая ахилия
- Синдром мальабсорбции

I. Дефицит **апо-В:**

А. Абеталипопротеинемия (аутосомно-доминантный тип наследования) → ⇩ Образование: ХИЛОМИКРОНОВ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП

Проявления

Нарушение всасывания и транспорта экзогенных триглицеридов
Гиперфункция сальных желез ⇨ стеатоз (греч. steatos — жир) — патологические изменения кожи (обычно лица, волосистой части головы, межлопаточной области); [син. жирная себорея (от лат. sebum-сало, греч. rhoia — истечение)]
Нарушение миелинизации нервных структур ⇨ неврологические расстройства
Уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов: А, Д, Е, К ⇨ полигиповитаминоз
Акантоцитоз ⇨ гемолитическая анемия



Акантоциты
(от греч. akantha — шип)
Морфологически измененные эритроциты (характерно: наличие 5–10 хаотически расположенных отростков разной длины и толщины) — результат нарушения структуры мембраны

Б. Гипобеталипопротеинемия (аутосомно-рецессивный тип наследования)

Всасывание и транспорт триглицеридов и жирорастворимых витаминов практически не нарушены
Атеросклероз отсрочен

II. Дефицит **апо-А:**

☹ ***Анальфабеталипопротеинемия*** [Тэнжирская болезнь] (аутосомно-рецессивный тип наследования)

⇩Образование ЛПВП

Раннее (в 10–15 лет !!!) развитие атеросклероза

Факторы стимулирующие синтез ЛПВП:
- Фолликулин
- Лекарственные препараты, повышающие активность липопротеинлипазы
- Умеренная физическая нагрузка
- Продукты питания с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот

Энергетический гомеостат.
Нервно-психическая анорексия



Нервно-психическая анорексия — это форма патологии, характеризующаяся сознательным ограничением питания с целью похудения. Как правило, оно возникает у подростков (чаще у девушек 14–16 лет). Поначалу больные тщательно скрывают от родителей как мотивы своего поведения,так и способы похудения. Но даже достигнув значительной потери веса, не бывают этим удовлетворены. Упорно продолжают худеть, используя клизмы, слабительные, изнуряющие физические нагрузки и т.п., доводя себя до крайней степени истощения.

📖 Энергетический гомеостат организма

Меланокортиновые рецепторы МС-4

Ингибитор аппетита
Меланокортин
[α — melanocytes-stimulante hormone (melanocortine)]

стимуляция синтеза

Лептиновые рецепторы

блокирование рецепторов

AgRP
[Agouti – Related – Protein]

торможение синтеза

Аппетит

Стимулятор аппетита
Нейропептид Y
[Neuropeptide Y]

торможение синтеза

Лептин (гормон «сытости/голода»).
В больших дозах — это «сигнал подавления аппетита»; в малых — это:
1) сигнал энергодефицита, стимулирующий аппетит;
2) сигнал, повышающий «репродуктивную силу» организма на уровне половой эндокринной системы.

Прием пищи

Глюкоза

Гликогенез
⇧
Печень
⇩
Гликогенолиз
⇩
Гипергликемия
⇩
β-клетки
⇩
Инсулин

активатор синтеза

Грелин
[Ghreline]

торможение синтеза

Лептин

активатор синтеза СТГ

Гипоталамус
(глюкорецепторы — ?)

торможение синтеза СТГ

⇩ **СТГ**

Глюкоза

Гексокиназа

Синтез липопротеинлипазы
(*«адипоцитный фермент»*)
⇩
Гидролиз триглицеридов кишечных и печеночных (ЛПОНП)
⇩
Жирные кислоты
⇩
Липогенез
(*активация*)

Освобождение связанного инсулина

Липолиз
(*торможение*)

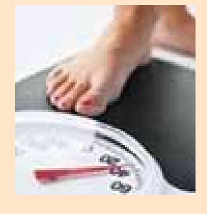
Миоциты,
Адипоциты

Жирные кислоты

Глюкоза

Адипоциты
(*висцеральная жировая ткань*)

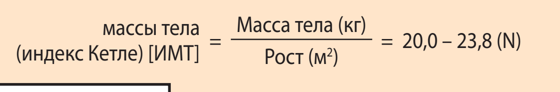
Голодание → ⇩ **СТГ** → Липолиз (*активация*)



Попадая в лечебное учреждение девушки нередко ведут себя весьма агрессивно, отказываются от пищи, что вынуждает применять кормление через зонд. При этом, с одной стороны, они понимают, что выйти из больницы смогут только когда наберут вес до уровня, при котором прекратились менструации. С другой — им трудно смириться с потерей «идеальной» фигуры, ради которой они жертвовали своим здоровьем. Каждое взвешивание для них пытка, каждый набранный килограмм веса — трагедия. Полное выздоровление отмечается лишь ~ у 50% больных, у 20% — шансов выздороветь практически нет.

Первичное (генетически-детерминированное) ожирение

Ожирение — типовая форма патологии, характеризующаяся избыточным отложением жира в организме вследствие абсолютного (по сравнению с нормой) или относительного (по сравнению с липолизом) увеличения липогенеза в адипоцитах.



Степени ожирения:
I. ИМТ = 27–30
II. ИМТ = 30–40
III. ИМТ > 40

Индекс талия/бедро [ИТБ] $= \frac{\text{Окружность талии}}{\text{Окружность бедер}}$ (используется для определения типа ожирения)

Андроидный тип ожирения (ИТБ > 0,9)



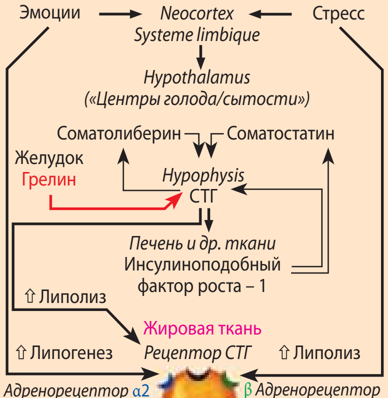






Гиноидный тип ожирения (ИТБ < 0,8)

Основные механизмы ожирения жировой ткани:
- Избыточное, превышающее энергозатраты, потребление углеводов, жиров (⇧ липогенез);
- Недостаточное использование жира при нормальной функции пищевого центра (⇩ липолиз)
- Активация синтеза триглицеридов в жировой ткани при избыточной продукции инсулина.



Основные теории ожирения:
*Глюкостатическая
*Аминацидостатическая
*Липостатическая
*Метаболическая
*Лептинопеническая!
*Лептинорезистентная!

Основные продукты адипоцитов:
- *Лептин*
- *Резистин*
- *ФНО β*
- *Ингибитор активатора плазминогена*
- *СЖК, глицерол*
- *Энзимы*

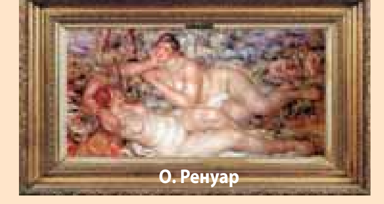
Инсулино-резистентность

Первичное алиментарно-экзогенное ожирение характеризуется :
А. у детей — ⇧ количества адипоцитов;
Б. у взрослых — ⇧ размеров адипоцитов



Гиперпластическое ожирение | Гипертрофическое ожирение


Г. Курбе


О. Ренуар

Гиперпластическое ожирение по сравнению с гипертрофическим более резистентно к терапии.

/ Неужели великие художники изображали на своих полотнах больных женщин !? /

Гипоксия (общие сведения)

«Кислородный каскад» (O_2 скатывается по градиентам pO_2) и «пороги» — причины развития гипоксии



Гипоксия («кислородное голодание») — ТПП, патогенетическую основу которого составляет ***энергетическая необеспеченность жизненных процессов***, возникающая в результате абсолютной или относительной недостаточности биологического окисления (окислительного фосфорилирования).

Причины и типы гипоксии

1 — Снижение содержания O_2 в воздухе
Экзогенная гипоксия

2 — Уменьшение газообменной функции легких
Респираторная гипоксия

3 — Снижение кислородной емкости крови
Гемическая гипоксия

4 — Уменьшение объемной скорости кровотока
Циркуляторная гипоксия

5 — Нарушения микроциркуляции
Микроциркуляторная гипоксия

6 — Первичное снижение интенсивности или эффективности биологического окисления
Первично-тканевая гипоксия

7 — Несоответствие между потребностью в O_2 и возможностью его получения при максимальном напряжении неповрежденных систем кослородообеспечения
Перегрузочная гипоксия

8 — Тяжелая гипоксия или сочетание двух и более ее различных типов
Смешанная гипоксия

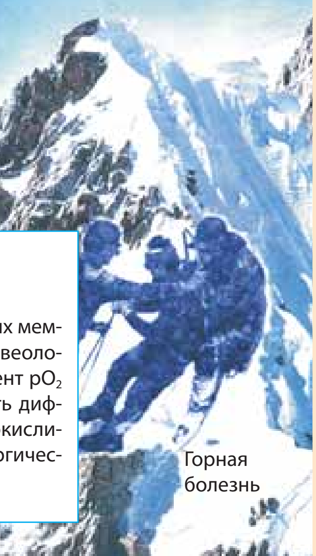
Показатели кислородного режима организма[1]	Норма	Типы гипоксии*				
		экзогенный	респираторный	циркуляторный	гемический	тканевой
P_AO_2	100–110 (мм рт. ст.)	⇩*	N, ⇩	N	N	N
P_aO_2	85–95 (мм рт. ст.)	⇩	⇩*	N	N	N
S_aO_2	96–98 (%)	⇩	⇩	N	⇩, N	N
P_VO_2	35–40 (мм рт. ст.)	⇩	⇩	⇩	N	⇧
a/v O_2	~6 (об.%)	N	N	⇧*	N	⇩*
Кислородная емкость крови	16–23 (об. %)	N, ⇧	N	N	⇩*	N

[1] P_AO_2 — парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе; P_aO_2 — парциальное напряжение O_2 в артериальной крови; S_aO_2 — насыщение артериальной крови O_2; P_VO_2 — парциальное напряжение O_2 в венозной крови; a/v O_2 — артерио-венозная разница по кислороду.
* Изменение, имеющее диагностическое значение при определении типа гипоксии.

Экзогенный тип гипоксии

1. Гипобарическая гипоксия

(снижение атмосферного давления ⇨ уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) *развивается при горной и высотной болезни*



Горная болезнь

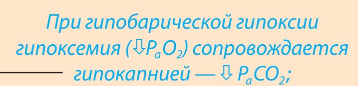
Патогенез экзогенной гипоксии

⇩ Парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2 атм)

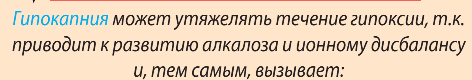
⇩p_AO_2 ⇨⇩Градиент pO_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран ⇨⇩Объемная скорость диффузии O_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран ⇨⇩P_aO_2 **(гипоксемия)** ⇨⇩Градиент pO_2 на уровне тканевых капилляров ⇨⇩Объемная скорость диффузии O_2 из капилляров в ткани ⇨⇩Интенсивность окислительного фосфорилирования ⇨⇩Образование макроэргических соединений ⇨**Энергодефицит = Гипоксия**

2. Нормобарическая гипоксия

(снижение процентного содержания кислорода при нормальном барометрическом давлении ⇨ уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) развивается «на уровне моря»



При гипобарической гипоксии гипоксемия (⇩P_aO_2) сопровождается гипокапнией — ⇩ P_aCO_2;
При нормобарической гипоксии гипоксемия (⇩P_aO_2) сопровождается гиперкапнией — ⇧ P_aCO_2.



Гипокапния может утяжелять течение гипоксии, т.к. приводит к развитию алкалоза и ионному дисбалансу и, тем самым, вызывает:

- ✓ Неблагоприятное перераспределение кровотока в организме — уменьшение мозгового и коронарного кровотока/увеличение кровоснабжения скелетных мышц;
- ✓ Снижение системного артериального давления;
- ✓ Повышение нервно-мышечной возбудимости (вплоть до приступов судорог);
- ✓ Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево;
- ✓ Повышение потребности тканей в кислороде…

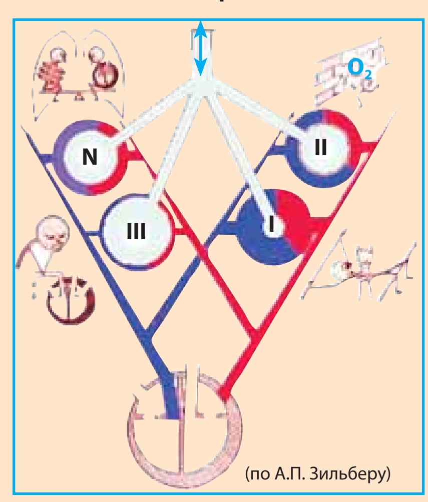


«Смог отечества» — одна из причин экзогенной гипоксии

Респираторный тип гипоксии

Патогенетическую основу дыхательного типа гипоксии составляет уменьшение газообменной функции легких (дыхательная недостаточность), ведущее к развитию гипоксемии (⇩P_aO_2) и, как правило, гиперкапнии (⇧P_aCO_2)

Основные причины и механизмы дыхательной недостаточности



(по А.П. Зильберу)

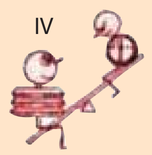
II. Нарушение альвеоло-капиллярной диффузии (интерстициальный отек легких, пневмокониозы–силикоз, бериллиоз и др., синдром гиалиновых мембран новорожденных...)

I. Альвеолярная гиповентиляция

1. Нарушения регуляции в системе внешнего дыхания
   - поражения ДЦ (травмы, опухоли, воспаление, отек, дегидратация головного мозга, расстройства мозгового кровообращения…)
   - поражения дыхательных нервов, нарушения синаптической передачи (интоксикации: фосфорорганические соединения, миорелаксанты; ботулинический, столбнячный токсины...)
2. Органические поражения исполнительного аппарата системы внешнего дыхания (бронхиты; воспаление, опухоли, отек, ТБЦ, коллагеноз, фиброз легких, экссудативный плеврит, пневмо/гемоторакс, воспаление, травма, дегенерация дыхательных мышц; деформация, сдавление грудной клетки...)

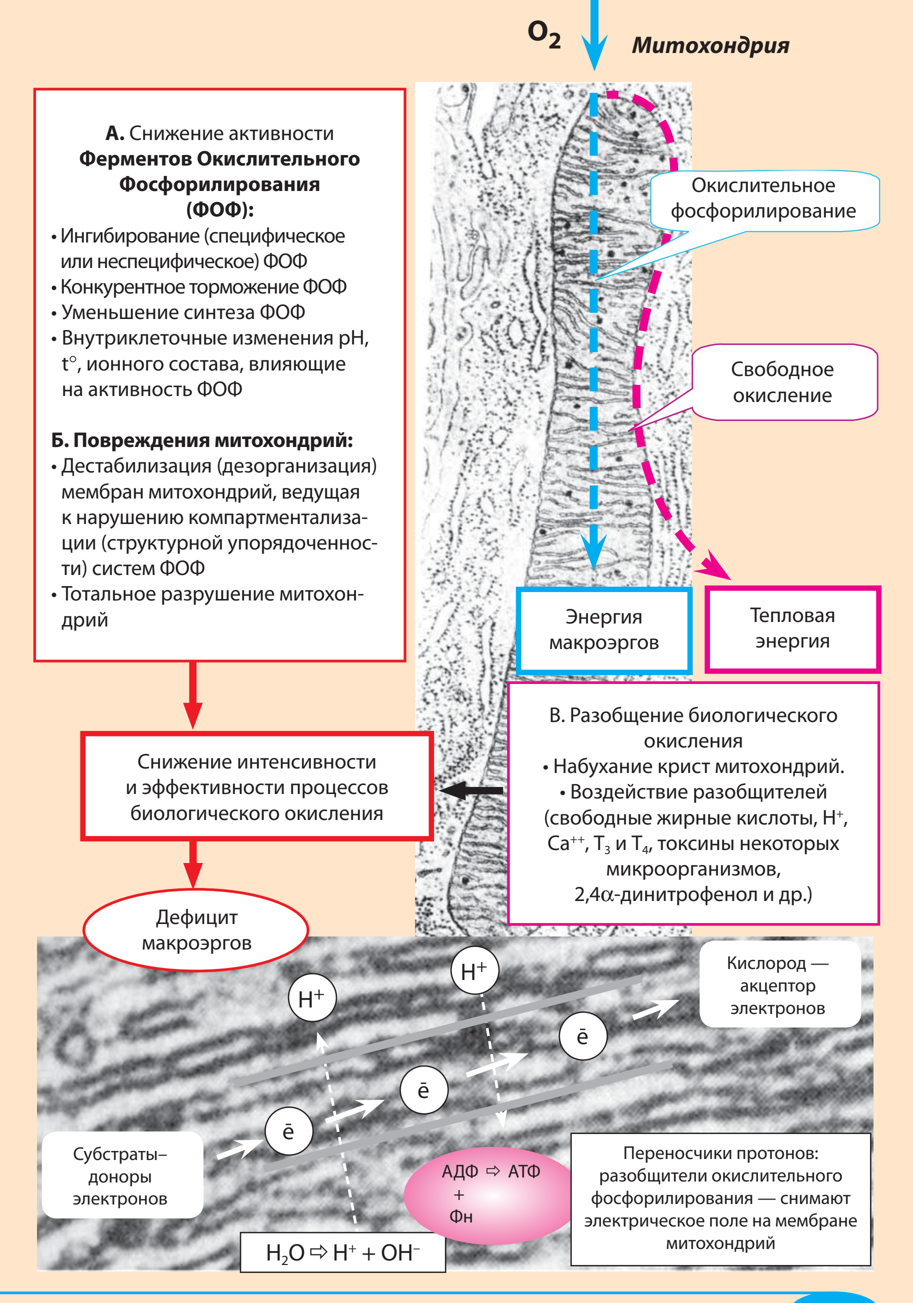
III. Нарушения перфузии легких

1. Уменьшение объема циркулирующей крови
2. Недостаточная эффективность работы правого или левого желудочков сердца
3. Повышение легочного сосудистого сопротивления (тонус легочных сосудов регулируется с баро- и хеморецепторов,
   зависит от газового состава крови и воздуха, содержания в крови разнообразных биологически активных веществ)
4. Повышение внутриальвеолярного давления (искусственная вентиляция легких под положительным давлением, хронический кашель) ⇨ сдавление сосудов



IV. Регионарные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений
(дисбаланс между процессом альвеолярной вентиляции и капиллярным кровотоком в различных участках легочной ткани)

Первично-тканевая гипоксия

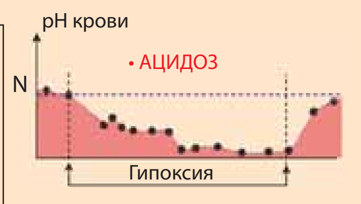


Острая гипоксия
(метаболические и функциональные изменения)

Изменения в организме при развития острой прогрессирующей гипоксии:
1. В целом, ***стандартны*** (!) (некоторая специфика проявлений зависит от типа, степени и скорости развития гипоксии)
2. ***Противоречивы*** (!) по их значению для жизнедеятельности организма

А. Метаболические изменения

Углеводный и энергетический обмен
- ДЕФИЦИТ МАКРОЭРГОВ
- ⇧ Анаэробный гликолиз
- ⇧ Гликогенолиз
- ⇧ Содержание в крови недоокисленных продуктов обмена молочной кислоты (!) и др. кислот



Белковый обмен
- ⇧Катаболизм/ ⇩Анаболизм белков

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС
- ⇩Окислительное дезаминирование
- ⇧Аммиак в крови

Электролитный обмен
- ГИПЕРКАЛИЕМИЯ
- гиперкальцийиония (внутриклеточная)

Жировой обмен
- ⇧Липолиз
- ⇩Липогенез
- Гиперкетонемия
- Активация ПСОЛ

Б. Функциональные изменения

Нервная система — наиболее чувствительна к гипоксии!
(в коре головного мозга обнаруживаются очаги некроза спустя **~3–5 мин**. после прекращения поступления кислорода)

Перегрузочная гипоксия! (катастрофическое несоответствие между потребностью в O_2 и функциональными возможностями систем кислородообеспечения)

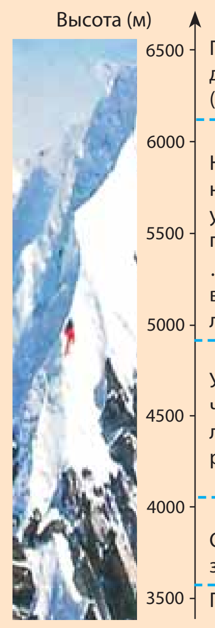


Сердечно-сосудистая система
- Частота и ритм сердечных сокращений: тахикардия ⇨ брадикардия (не всегда); аритмии — разные, вплоть до фибрилляции желудочков)
- Ударный/минутный объемы сердца: вначале — увеличение ⇨ затем — снижение
- Артериальное давление: повышение ⇨ снижение, вплоть до коллапса

Пищеварительная система, почки
(в целом, снижение функций в связи с гормональными сдвигами, нарушениями системного и регионарного кровообращения, ацидозом, расстройствами электролитного обмена…)

Дыхательная система
- Характер дыхания: тахипноэ ⇨ диспноэ (в т.ч. периодические формы дыхания типа Чейна–Стокса, Биота); апноэ ⇨ терминальное дыхание «вздохами» — гаспинг ⇨ остановка дыхания
- Отек легких (при подъеме в горы обусловлен легочной гипертензией; на уровне моря — левожелудочковой недостаточностью)

Нейрогенные нарушения при острой гипоксии
(на примере горной болезни)



P_aO_2 = 40 мм рт. ст., S_aO_2=70 мм рт. ст.
Глубокие психические расстройства, потеря сознания, судороги/параличи, бульбарные расстройства (прекращение дыхания, сердечная деятельность)

P_aO_2 = 45 мм рт. ст., S_aO_2 = 75 мм рт. ст.
Нарушения безусловных рефлексов, координации движений; снижение тактильной и болевой чувствительности, утрата ориентировки в пространстве, потеря критического отношения к обстановке и самокритики.

… « вместо мыслей — пустота, огромное звенящее нечто: внизу — это сумасшествие, вверху — это кислородное голодание» /В. Солоухин, г. Адыгея, 4800 м/

P_aO_2 = 50 мм рт. ст., S_aO_2 = 80 мм рт. ст.
Увеличение степени нарушения аналитической и синтетической умственной деятельности мозга, психическая усталость, нарушение почерка, изменения настроения ⇨ эйфория (неадекватно хорошее настроение) или сонливость

P_aO_2 = 60 мм рт. ст., S_aO_2 = 82 мм рт. ст.
Ослабление внимания, ошибки при решении умственных задач, некоторое снижение памяти

Появление признаков кислородного голодания

Самый ранний (скрытый) период развития гипоксии организма обнаруживают с помощью электрофизиологических исследований коры головного мозга:
- Электроэнцефалографии (ЭЭГ)
- Метода вызванных потенциалов
- Корреляционного анализа электрической активности различных отделов головного мозга





(И. Репин)

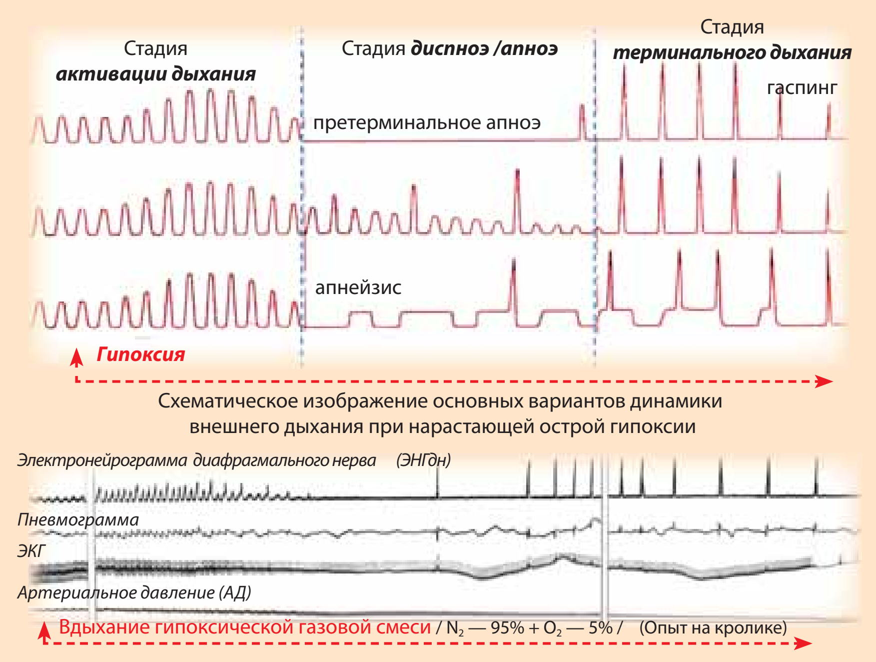
Эйфория при гипоксии подобна состоянию легкого алкогольного опьянения

Функциональная («писчая») проба
/в условиях нарастающей экзогенной гипоксии/

Задание: 1000 — 1 = 999; 999 — 1…и т. д.?

1000 999 998 997 996 995 994
993 992 991 990 989 988 987

Расстройства внешнего дыхания при острой гипоксии и его восстановление



Схематическое изображение основных вариантов динамики внешнего дыхания при нарастающей острой гипоксии

Искусственное дыхание (ИД) «рот в рот» с помощью ротоносовой маски



Аппаратное ИД

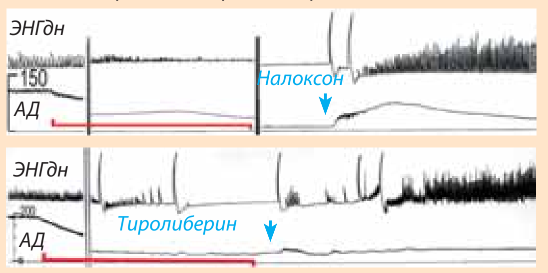


ИД с помощью ритмического электрического раздражения диафрагмального нерва



При глубокой острой гипоксии развивается функциональная изоляция дыхательного центра от регулирующих нейро-гуморальных влияний. В ее развитии принимает участие опиоидэргичес-кая система головного мозга (***налоксон*** — специ-фический, ***тиролиберин*** – неспецифический анта-гонисты этой системы)

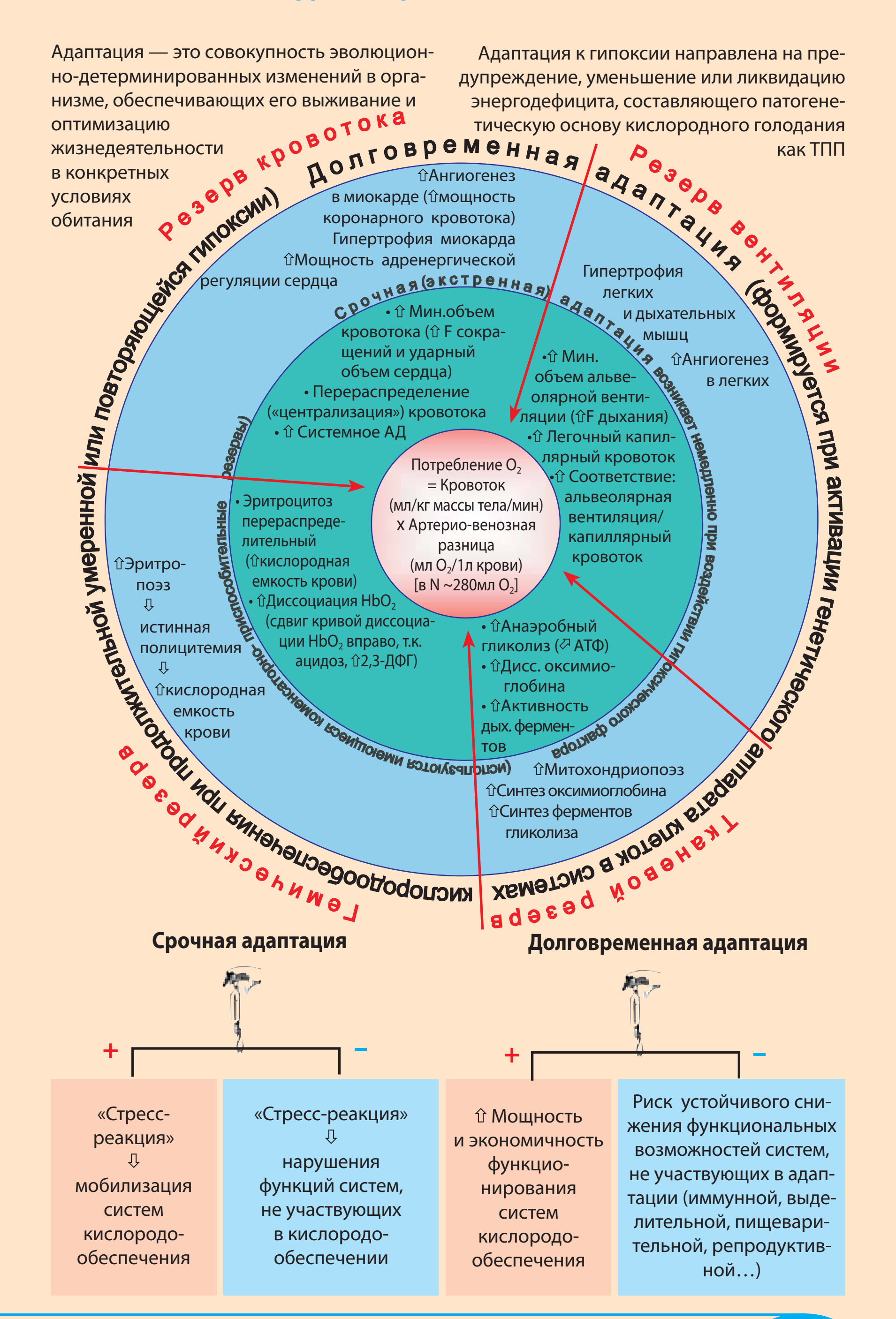
Фармакологическая стимуляция дыхания (опыты на кроликах с кровопотерей)



Адаптация к гипоксии

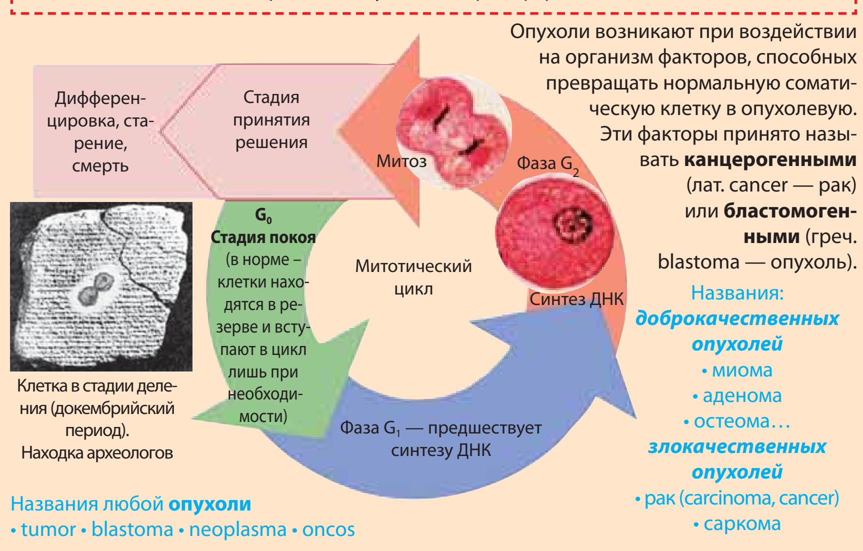
Адаптация — это совокупность эволюционно-детерминированных изменений в организме, обеспечивающих его выживание и оптимизацию жизнедеятельности в конкретных условиях обитания

Адаптация к гипоксии направлена на предупреждение, уменьшение или ликвидацию энергодефицита, составляющего патогенетическую основу кислородного голодания как ТПП



Опухоли (общие сведения)

ОПУХОЛЬ — избыточное разрастание ткани в организме, ИМЕЮЩЕЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ХАРАКТЕР. Патогенетическую основу опухолевого процесса составляет нарушение генетической информации клетки, ведущее к усиленному синтезу опухолевых белков (онкобелков), обуславливающих развитие различных видов опухолевого атипизма, главный из которых — **бесконтрольное размножение клетки**, подвергшейся опухолевой трансформации.



Клетка в стадии деления (докембрийский период). Находка археологов

Опухоли возникают при воздействии на организм факторов, способных превращать нормальную соматическую клетку в опухолевую. Эти факторы принято называть **канцерогенными** (лат. cancer — рак) или **бластомогенными** (греч. blastoma — опухоль).

Названия:
доброкачественных опухолей
- миома
- аденома
- остеома…

злокачественных опухолей
- рак (carcinoma, cancer)
- саркома

Названия любой **опухоли**
- tumor • blastoma • neoplasma • oncos

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин инвалидизации населения. В структуре смертности россиян они занимают третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы, травм и несчастных случаев.

Одна из проблем онкологии — своевременная, ранняя диагностика опухолевых заболеваний

В нашей стране «показатель запущенности» (выявление злокачественных опухолей на IV стадии развития опухолевого процесса) составляет ≈25%!

Многоядерная раковая клетка



Термограмма молочных желез здоровой женщины (тепловизионная диагностика)

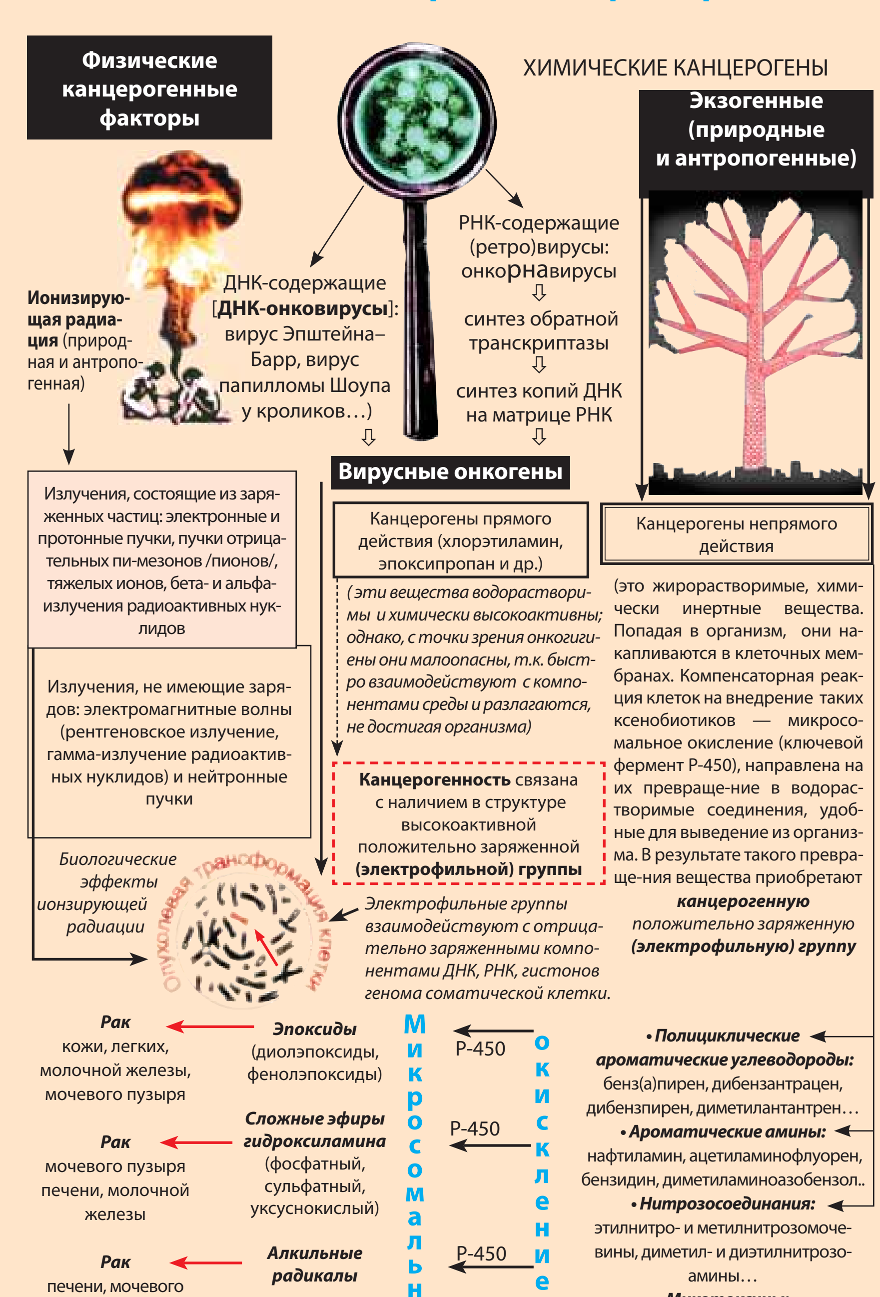
Рак молочной железы занимает первое место (~18%) среди злокачественных новообразований у женщин

Ранняя диагностика рака молочных желез возможна при их скрининговом исследовании



Термограмма молочных желез при развитии злокачественной опухоли (тепловизионная диагностика)

Основные канцерогенные факторы



Канцерогенез

Химические канцерогены: экзогенные (полициклические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения…) и эндогенные (в больших дозах — фолликулин, диэтилстильбэстрол; свободные радикалы и перекиси…

Онковирусы



Физические канцерогенные факторы: ионизирующая радиация; радиоактивные вещества; хроническая ожоговая и механическая микротравматизация…

NB! Клеточные онкогены (син. протоонкогены) — это гены:

- Необходимые для пролиферации и дифференцировки нормальной клетки на каких-то стадиях ее развития,
- Детерминирующие опухолевую трансформацию клетки

Вирусные онкогены могут реализовать свою программу без участия клеточного онкогена

Механизмы фомирования опухолевого генотипа:

I. Активация протоонкогена

1. Генная (точковая) мутация протоонкогена

2. Хромосомные аберрации:

- *Амплификация протоонкогенов* (⇧ числа протоонкогенов с подпороговой активностью)
- *Транслокация протоонкогена* к локусу функционирующего промотора
- *Транслокация функционирующего промотора к локусу протоонкогена*

3. Эпигеномные изменения:

- Инсерция (вставка) вирусного промотора (ДНК-копии определенных участков онкорнавирусов к локусу протоонкогена)
- *Мутация регуляторных генов, репрессирующих активность протоонкогена*

II. Снижение активности антионкогенов:

- Мутации антионкогенов: генов синтеза белка ***p53***, белка ***p27***…
- *Эпигеномная депрессия антионкогенов…*

Стадии канцерогенеза

I. Инициация канцерогенеза (внедрение чужеродной генетической информации или «пробуждение» собственной онкогенности)

⇩

II. Формирование опухолевой программы (опухолевого генотипа)

⇩

III. Реализация опухолевой программы в опухолевом фенотипе (синтез онкобелков и другие признаки атипизма)

⇩

IV. Формирование первичной, моноклоновой опухоли

⇩

V. Опухолевая прогрессия

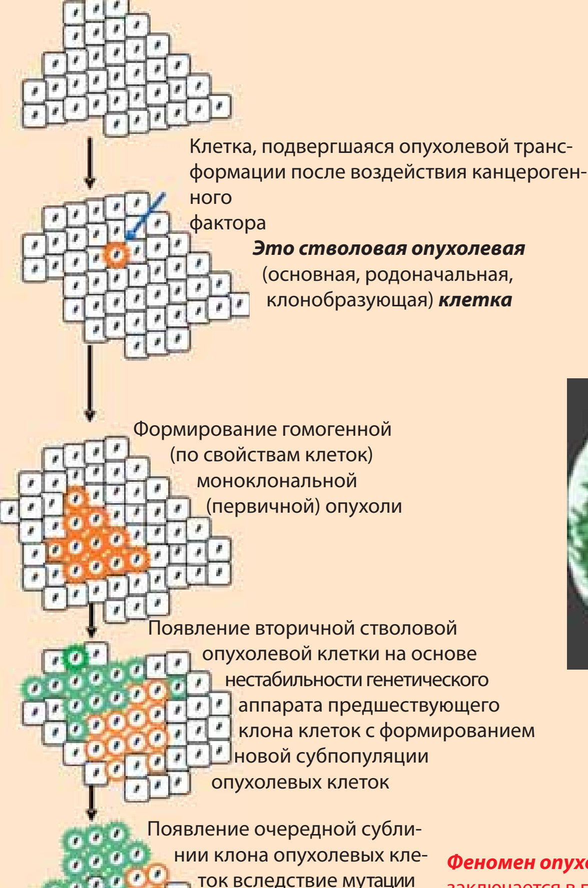
Хромосомные аберрации:

1. транслокация реципрокная
2. Робертсоновская транслокация (слияние акроцентрических хромосом в двуплечевую хромосому).
3. делеция
4. инверсия перицентрическая
5. инверсия парацентрическая
6. инсерция
7. делеция с кольцеванием
8. дупликация (ди- + ацентрическая)
9. дупликация изохромосомная

Клеточные онкогены (c–onc; c — от cellular)	
Классы	Примеры **c-onc**
I — c-onc, кодирующие синтез факторов роста (ФР)	**c-sis** (хром. 22)
II — c-onc, кодирующие синтез рецепторов ФР	**c-erbB** (хром.7)
III — c-onc, кодирующие синтез онкобелков вторичных мессенджеров ФР	**c-abl** (хром.9) **c-ras** (хром.11)
IV — c-onc, кодирующие синтез ядерных белков	**c-myc** (хром.8)

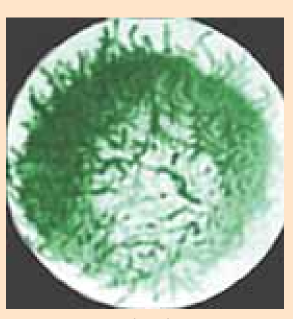
В каждой соматической клетке находятся ≈20 потенциальных клеточных онкогенов. Предполагается, что в ходе опухолевой прогрессии могут формироваться дополнительные опухолевые программы вследствие активации новых протоонкогенов.

Опухолевая прогрессия (по Фулдсу)



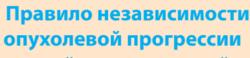


Нормальный эмбриональный фибробласт (электронная микроскопия)



Фибробласт, подвергшийся опухолевой трансформации





Правило независимости опухолевой прогрессии

Разные свойства опухолевой клетки (явления анаплазии, способность к инвазивному росту и метастазированию, нерегулируемость роста, биохимический атипизм и др.) изменяются по-разному, с разной скоростью, независимо друг от друга.

Феномен опухолевой прогрессии заключается в переходе от моноклоновости (гомогенности свойств опухолевых клеток) к поликлоновости (гетерогенности свойств новых сублиний опухолевых клеток) на основе нестабильности генетического аппарата клеток, претерпевших опухолевую трансформацию. Степень опухолевой прогрессии характеризует степень злокачественности опухоли и оценивается по выраженности различных видов опухолевого атипизма. В ходе опухолевой прогрессии происходит отбор наиболее жизнестойких, более автономных субпопуляций клеток.

Основные биологические особенности опухолей (виды опухолевого атипизма)

I. Относительная автономность и нерегулируемость размножения клеток – облигатный универсальный признак всякой (и злокачественной, и доброкачественной) опухоли:

• *Утрата максимального лимита клеточного деления Хейфлика* (опухолевые клетки способны как в культуре тканей, так и при многократных перевивках на животных размножаться практически бесконечно — многие и многие годы; в норме предел возможной кратности удвоения клеточной массы ≈50, после чего клетки погибают

• Иммортализация («ускольвание» от старения) — бессмертие данного клона клеток

• *Утрата свойства контактного торможения деления* (подавление пролиферации клеток при их контакте друг с другом).

В культуральной среде (in vitro):

Нормальные клетки: перед делением фиксируются на «подложке»; размножаясь, образуют монослой; прекращают деление при достижении определенной плотности популяции и контакте с другими клетками.

Опухолевые клетки не нуждаются в «подложке», размножаясь, образуют многослойные беспорядочные культуры, прекращают деление лишь при ее большой плотности

II. Снижение уровня дифференцировки опухолевых клеток:

1. Метаболический атипизм

• Унификация (упрощение) изоферментного спектра различных ферментов опухолевой клетки;

• Активация анаэробного гликолиза, как основного источника энергии опухолевой клетки

• Отрицательный эффект Пастера (сохранение анаэробного гликолиза при смене анаэробных условий на аэробные)

• Преобладание синтеза белков и нуклеиновых кислот над их катаболизмом

• Синтез белков эмбрионального периода

• Уменьшение синтеза и содержания гистонов — белков-супрессоров синтеза ДНК

• Феномен «метаболических ловушек» (усиленный захват опухолью глюкозы, аминокислот, холестерина...)

2. Морфологический атипизм:

• Клеточная анаплазия (ядерный и клеточный полиморфизм; ⇧ядерно/цитоплазматическое отношение, хромосомные аберрации и т.д.) — характерна для злокачественных опухолей

• Тканевой атипизм (нарушение нормального формирования тканевых структур)

3. Антигенный атипизм:

• Антигенное упрощение (⇩ количества синтезируемых опухолевой клеткой органоспецифических антигенов)

• Антигенная дивергенция (синтез антигенов, не свойственных гомологичным клеткам здоровой ткани)

• Антигенная реверсия (синтез эмбриональных антигенов)

4. Функциональный атипизм

(⇩, ⇧,извращение функции или чаще всего, ее неподчиняемость регуляторным влияниям)

Онкогены → Онкобелки

Онкобелки — это факторы, реализующие «опухолевый» генотип в «опухолевом» фенотипе (в разных видах опухолевого атипизма)

Группы онкобелков:

Онкобелки — факторы роста (онкогенность обусловлена их непрерывным, неадекватным, нерегулируемым синтезом)

Онкобелки — рецепторы факторов роста (онкогенность обусловлена их способностью к самовозбуждению)

Онкобелки — вторичные мессенджеры (онкогенность обусловлена их долгожительством)

Онкобелки — модуляторы генов (эти ядерные белки, в отличие от гистонов, способны вызывать экспрессию генов)

III. Атипизм роста опухолей

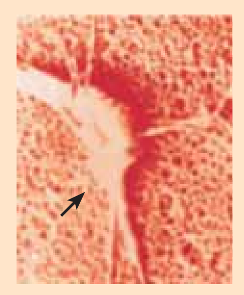
Экспансивный рост опухоли, т.е. рост в пределах некой оболочки с отодвиганием и сдавлением прилежащих нормальных тканей — признак доброкачественности опухолевого процесса

• *Инвазивный и деструктивный рост*

• *Метастазирование* — перемещение опухолевых клеток из первичной опухоли на расстояние с образованием вторичных опухолевых узлов (метастазов)

Основные клинические признаки злокачественности опухолевого процесса

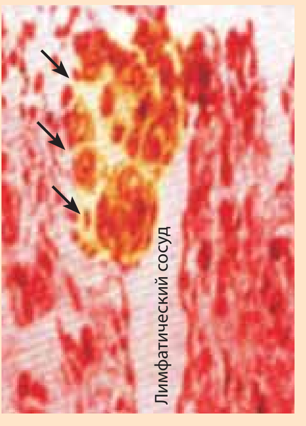
Инфильтративный рост и метастазирование злокачественных опухолей



Готовая к метастазированию, выпустившая отростки опухолевая клетка (сканирующая микроскопия)

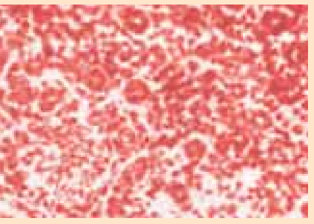
Инвазия раковых клеток (обозначены стрелками) в лимфатический сосуд

Инвазия — *1 этап метастазирования*



Экспансивный рост доброкачественной опухоли (выраженная граница между опухолью и интактной тканью — обозначена стрелкой)





Инвазивный и деструктивный рост злокачественной опухоли (граница между опухолью и интактной тканью размыта)

Факторы, способствующие *гематогенному метастазированию:*

- ⇩ канцеролитическая активность крови
- ⇧ свертываемость крови

Перемещение *(транспортировка) — 2 этап метастазирования.*
Способы расселения опухолевых клеток:

- лимфогенный
- гематогенный
- имплантационный
- интерстициальный

Механизмы инвазивного роста:

- Уменьшение адгезивности цито-леммы злокачественных клеток;
- Увеличение поверхностного заряда клеточных мембран;
- Увеличение подвижности опухолевых клеток (синтез AMF /autocrine motility factor/ — аутокринный двигательный фактор);
- Разрыхление межклеточного вещества ферментами;
- Снижение контактного торможения деления…

Факторы, способствующие:

1. Адгезии опухолевых клеток —

- глюкозоаминоликаны
- гиперкальциемия
- адгезивные молекулы эндотелия

2. Проникновению опухолевой клетки из сосудов в ткани — коллагеназа, гиалуронидаза и др. ферменты

Формирование вторичных опухолевых узлов — *3 этап метастазирования.*
Основные механизмы:

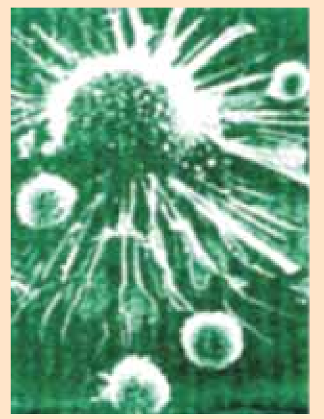
1. Рецепторно-опосредованная адгезия опухолевой клетки на внутренней стенке сосуда
2. Активное (с участием адгезивных молекул) проникновение клетки в окружающие нормальные ткани
3. Пролиферация метастазированной клетки



Метастазы рака кишечника в печени (указаны стрелками)

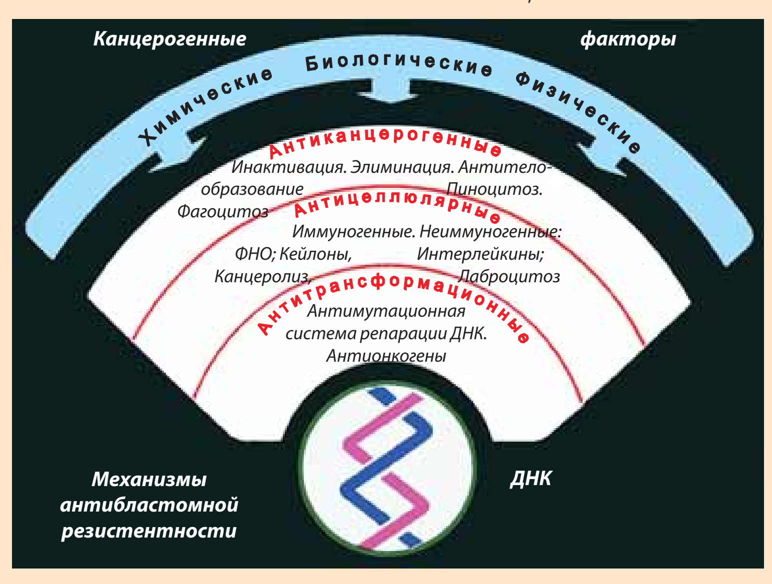
Антибластомная резистентность организма

Раковая клетка, атакуемая активированными иммунными лимфоцитами — киллерами





Т-клеточный цитолиз



Макрофаги атакуют опухолевую клетку (сканирующая электронная микроскопия)



Опухолевая клетка

Макрофагальная реакция

Метод гибридом. Моноклональные антитела

Гибридома *(от лат. hibrida — помесь, + — греч. ōта — опухоль) — это гибрид нормальной соматический антителообразующей и опухолевой клеток, который дает потомство, обладающее* *<u>бессмертием опухолевой клетки</u>* *и* *<u>способностью к синтезу антител</u>**, унаследованной от нормальной клетки.*

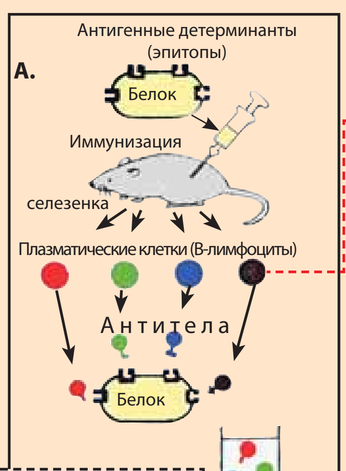
Гибридомы способны продуцировать огромное количество моноклональных антител, обладающих уникальной строго определенной специфичностью

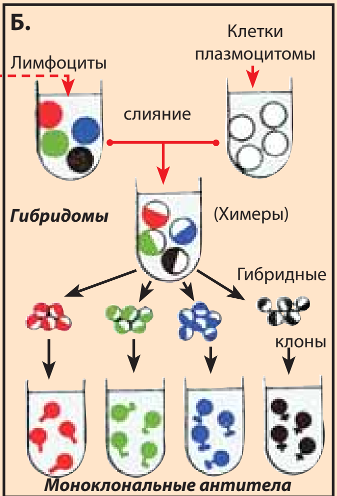
Слияние соматических клеток могут вызывать:

- Вирус Сендай, обладающий специфическим действием на клеточные мембраны
- Специальный водорастворимый полимер-полиэтиленгликоль
- Электрический разряд, «пробивающий» мембраны…


Образование гибридомы (по J. Escalier)

Для получения гибридом используют **клетки плазмоцитомы**, т. к. эта опухоль по типу дифференцировки (функциональной специфике) больше всего соответствует нормальным антителопродуцирующим клеткам и их предшественникам — **В-лимфоцитам**





В одном белке, состоящем из нескольких сот аминокислот, имеется несколько (5–15) детерминант, поэтому к одному белку образуется целое семейство различных по своей специфичности антител. Даже к одной детерминанте может образоваться целый спектр антител. То же относится к *полисахаридным антигенам*

Благодаря мноклональным антителам возникли новые методы диагностики многих заболеваний и открылись новые пути для изучения злокачественных опухолей:
Обнаружение опухолеспецифических антигенов;
Получение к ним антител и использование их для диагностики и типирования опухолей;
Диагностика опухолей и выявление метастазов с помощью моноклональных антител с радиоактивной меткой;
Использованию моноклональных антител в качестве специфических переносчиков лекарственных средств в опухолевые клетки…

Анемия (общие сведения)

***Анемия** — типовая форма патологии системы крови, патогенетическую основу которой составляет уменьшение содержания в крови гемоглобина (и, как правило, эритроцитов), ведущее к развитию гемической гипоксии.*

Этиопатогенетическая **классификация анемий**

Гемолитические анемии

А. Приобретенные:

1. токсико-гемолитические
2. инфекционные
3. иммунные:
   - изоиммунные
   - аутоиммунные
   - гетероиммунные
4. механические

Б. Наследственные:

1. эритроцитопатии
2. эритроэнзимопатии
3. гемоглобинопатии

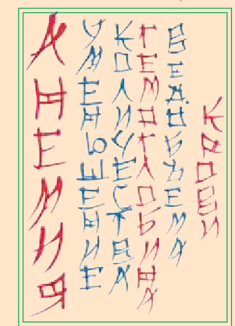


Постгеморрагические анемии

А. Острые Б. Хронические

Для выявления анемии принято определять содержание гемоглобина и эритроцитов в единице объема в крови





Дизэритропоэтические анемии

А. Железодефицитные

Б. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластические):

1. B_{12}-дефицитные
2. Фолиеводефицитные
3. Оротоводефицитные

В. Анемии связанные с нарушением активности ферментов синтеза порфирина и гема

Г. Апластические

Д. Метапластические

«Русский перевод»

При оценке содержания гемоглобина (Hb) и эритроцитов (Эр) в ед. объема крови необходимо учитывать следующее:

- Истинная анемия может маскироваться гемоконцентрацией (напр., при профузном поносе, полиурии, неукротимой рвоте)
- Гемодилюция (напр., интенсивная инфузионная терапия, схождение отеков, снижение диуретической функции почек) может приводить к «ложной анемии» при неизменном общем содержании Hb и Эр в крови.

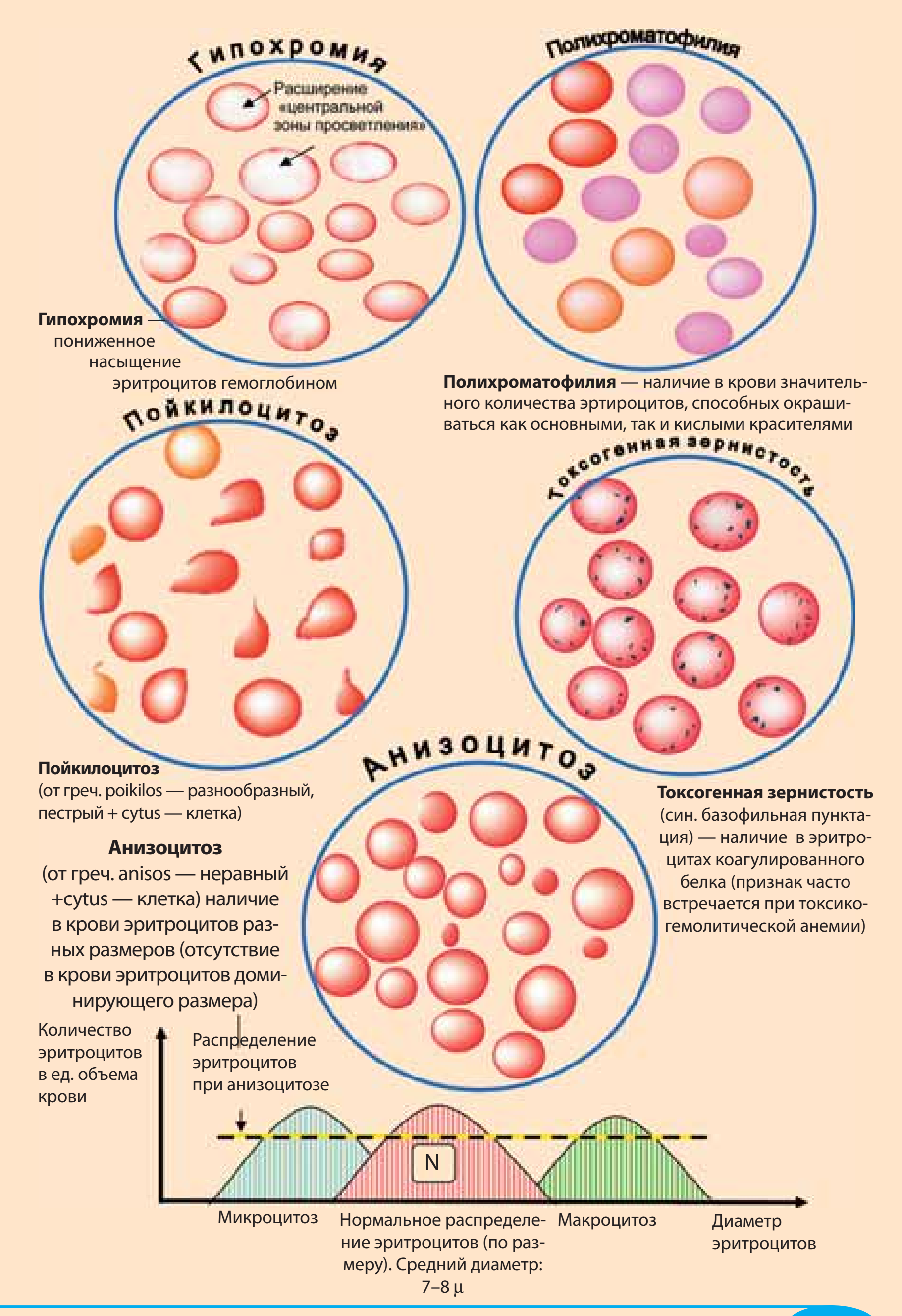
$$\text{Гематокритное число} = \frac{\text{Объем форменных элементов крови}}{\text{Объем плазмы}}$$

- В дефиниции анемии имеется в виду Hb, содержащийся в Эр, а не в плазме крови.

(NB! в гемометре Сали определяют Hb в плазме после лизиса Эр исследуемой крови).

- Анемия может быть при нормальном содержании Hb в случае, если этот Hb патологический, т.е. неспособен обеспечивать эффективную газообменную функцию крови.
- Некоторые анемии протекают с нормальным или даже повышенным содержанием Эр в крови при условии, что содержание Hb в каждом эритроците существенно ниже нормы.

Типичные изменения картины крови при анемии



Пойкилоциты
(патологические формы эритроцитов)

Факторы, определяющие форму эритроцитов

1. Структура и проницаемость плазматической мембраны



Сеть из **актина** (молекулы находятся в «узлах» сети) и **спектрина** (длинные тонкие молекулы белка спектрина связывают актиновые нити друг с другом) на внутренней поверхности плазматической мембраны эритроцита. Спектриновая сеть поддерживает свойственную эритроцитам форму и благодаря своей упругости позволяет им протискиваться через капилляры.



Нормальный эритроцит

3. *Метаболизм эритроцитов* (синтез макроэргов и 2, 3-**Д**и**Ф**осфо**Г**лицерата; восстановление глютатиона в пентозофосфатном цикле)

2. Структура и свойства гемоглобина



Трехмерная модель молекулы гемоглобина

4. *Состав и свойства плазмы крови* ($P_{осм}$, pH, содержание и спектр белков, липидов, ионов…)

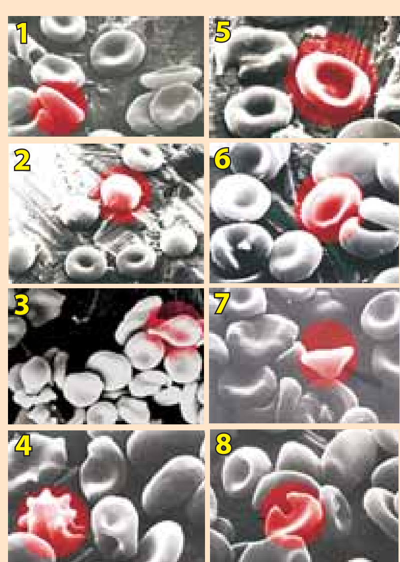
---

1. Овалоциты (эритроциты овальной формы) наиболее распространенная разновидность пойкилоцитов при анемиях разного генеза).

2. Сфероциты (эритроциты шарообразной формы) появляются при ⇩$P_{осм.}$ плазмы (инфузия гипотонического раствора); наследственном микросфероцитозе (болезнь Минковского—Шаффара).

3. Дакроциты (эритроциты в виде капли) появляются при нарушениях гемопоэза, спленомегалии.

4. Эхиноциты («ёжикоциты» — эритроциты с 10–30 одинаковыми отростками) образуются при гиперхолестеринемии, ⇧СЖК в крови, обширных ожогах, опухолях(!). Эхиноцитоз считается неблагоприятным прогностическим признаком различных заболеваний. [Похожие на эхиноциты акантоциты имеют 5–10 неодинаковых отростков].



(по Е.И.Дудиной)

5. Лептоциты (уплощенные эритроциты) чаше всего встречаются при железодефицитной анемии и заболеваниях печени.

6. Стоматоциты (эритроциты ротоподобной формы) образуются при обструктивных поражениях желчевыводящих путей, наследственном стоматоцитозе.

7. Кодоциты («хвостатые» эритроциты) появляются при гиперлипидемиях, болезнях печени; характерны для талассемий.

8. Фрагментированные эритроциты: **кератоциты** (повреждены в 1 месте) и шизоциты (повреждены в нескольких местах) появляются при механической травме эритроцитов (пороки сердца, искусственные клапаны, ДВС-синдром…)

Ретикулоциты (диагностическое значение)

Ретикулоциты — молодые эритроциты (нормальное содержание в крови 2–12‰, т.е. 2–12 ретикулоцитов на 1000 зрелых эритроцитов)



РЕТИКУЛОЦИТ (незрелый)

Ретикулоциты содержат в цитоплазме включения — «substantia reticulo-granulo-filamentosa» (артефакт из агрегаций митохондрий, рибосом и др. органелл), которые выявляются лишь при специальной окраске)

↓

Прижизненная (суправитальная, т.е. во «влажной» чашке Петри) окраска мазка крови специальным красителем — бриллиант-крезиловым синим (видны многочисленные ретикулоциты)

Сканирующая электронная микроскопия (стрелками обозначены зрелые ретикулоциты)

Виды ретикулоцитов (по степени зрелости/форме включений) ← - - - - - влево — более молодые ретикулоциты				
Венчико-образные	Глыбко-образные	Полно-сетчатые	Неполно-сетчатые	Пылевидные
3%	6,5%	11%	34,5%	45%

«Сага об эритроцитах» (избранное):

1. Интервал между митозами эритроидных клеток, способных к делению (клеточный цикл) ≈24 ч;
2. Период созревания эритроидных клеток от проэритробластов до ретикулоцитов ≈140 ч;
3. Время пребывания ретикулоцитов в костном мозге ≈30–40 ч;
4. В ретикулоцитах продолжается синтез гемоглобина, белков, липидов…;
5. Ретикулоциты способны к амебоидному движению (т.е. активному выходу в кровь);
6. Время дозревания ретикулоцитов в периферической крови ≈35–45 ч;
7. Увеличение количества ретикулоцитов в крови (ретикулоцитоз) может быть следствием:
   а) однократного выброса ретикулоцитов из костного мозга;
   б) активации эритропоэза [при этом наблюдается сдвиг формулы ретикулоцитов влево];
8. Длительность жизни эритроцитов ≈120 дней.

Ретикулоцитоз — неспецифическая реакция костного мозга на различные воздействия, стимулирующие эритропоэз

Т.о., период с момента стимуляции эритропоэза (напр., при острой кровопотере) до появления в периферической крови новообразованных ретикулоцитов составляет ≈180 ч. Именно поэтому регенераторную способность костного мозга целесообразно оценивать лишь спустя ≈1 неделю после развития анемии.

Наличие ретикулоцитов в крови и кратковременность их созревания — это основания для использования подсчета количества ретикулоцитов с целью оценки регенераторной способности костного мозга при развитии анемии.

Формы анемии (по регенераторной активности костного мозга)	Признаки
Регенераторная	Степень ретикулоцитоза адекватна степени тяжести анемии
Гиперрегенераторная	Ретикулоцитоз чрезмерен (не соответствует тяжести анемии)
Гипорегенераторная	Количество ретикулоцитов недостаточно (-”-”-”-)
Арегенераторная	Отсутствие ретикулоцитов в периферической крови
Апластическая	Отсутствие ретикулоцитов в костном мозге

Железодефицитная анемия

Поступление пищевого железа (ежедневная потребность не менее 1–2 мг) в составе минеральных солей, растительной пищи, животных белков

HCl способствует растворимости и комплексонообразованию соединений железа

HCl

Соединение Fe^{2+} с апоферритином

Ферритин

Захват железа эпителием 12-перстной кишки и перенос его в плазму с помощью специального белка-носителя

Использование железа для синтеза миоглобина (в мышцах); цитохромов, пероксидазы, каталазы и др. ферментов (в различных органах и тканях)

Fe^{++}

Соединение железа с белком плазмы крови — трансферрином

Поступление комплексов железа с трансферрином к развивающимся эритробластам костного мозга: синтез Hb (затраты железа на эритропоэз = 25 мг/сут)

Гемолиз (селезенка, макрофаги): ***Железо***

Депонирование железа в форме ферритина, гемосидерина (костный мозг, печень, селезенка

Выведение/потери/ железа (желчь, моча, лактация, слущенный эпителий кишки, менструации): ♀ 2–3 мг/сут; ♂ 1–2 мг/сут

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ

Основные причины анемии:

- ✓ Хронические кровопотери
- ✓ Неполноценное питание
- ✓ Нарушение всасывания железа
- ✓ Нарушение транспорта железа
- ✓ Повышенное потребление железа

Проявления анемии — это следствия:

А. *Гемической гипоксии* (бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, слабость, утомляемость, головокружение, головные боли)

Б. *Дефицита железа* (сидеропенический синдром — сухость кожи, ломкость ногтей и волос, нарушения вкусовой рецепции и др. расстройства, связанные с уменьшением синтеза дыхательных ферментов)

Fe^{++}

Снижение резервов железа

⇩

Уменьшение содержания сывороточного железа

⇩

Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки с уменьшением насыщения трансферрина железом

⇩

Уменьшение включения железа в клетки эритроидного ряда

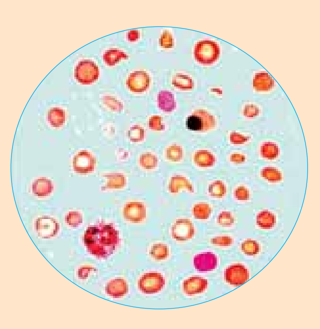
⇩

Уменьшение синтеза гема (увеличение протопорфирина в эритроидных клетках)

⇩

Железодефицитная анемия.

Самая распространенная анемия (≈ 80% всех анемий), особенно среди женщин и детей



Анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия — типичная картина крови при железодефицитной анемии

Гемолитические анемии: приобретенные формы

Иммунные формы

1. Изоиммунные
   - гемолитическая болезнь новорожденных (Rh-конфликт)
2. Гетероиммунные
   - гемотрансфузия
3. Аутоиммунные
   - лекарственные препараты

Гаптен

Стандартные сыворотки крови Oαβ(I) Aβ(II) Bα(III)

Группы крови

Неиммунные формы

Плюющаяся кобра

Amanita phalloides (бледная поганка)

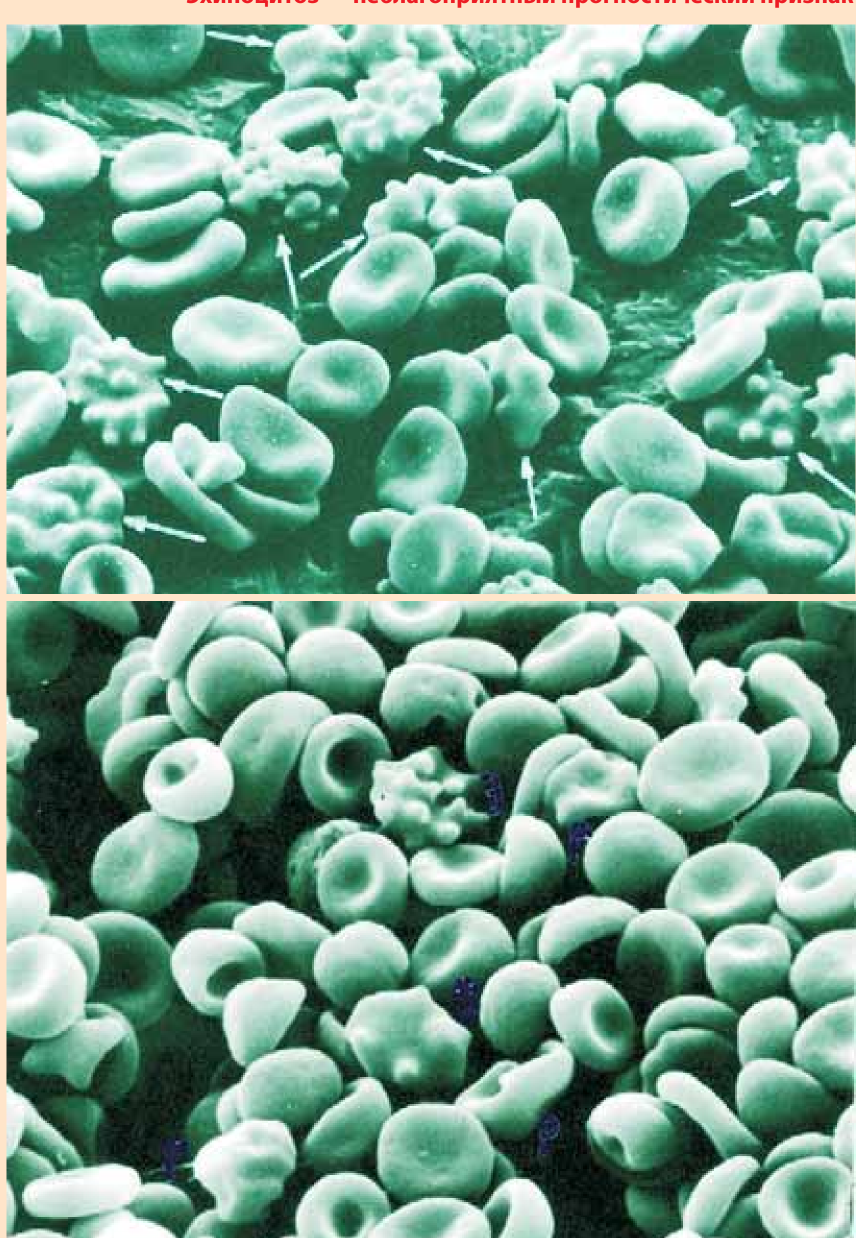
1. Токсико-гемолитические
   - грибные и змеиные яды
   - соединения мышьяка, свинца; фенилгидразин
   - эндотоксины (обширные ожоги, уремия, тяжелые поражения печени)
2. Инфекционные
   - малярия
   - септические состояния…
3. Механические
   - резкие спазмы артериальных сосудов
   - протезы сосудов, клапанов сердца; использование аппарата искусственного кровообращения…

Устойчивость к гемолизу в клинической практике оценивают с помощью **пробы на резистентность эритроцитов**. К гипотоническим растворам хлорида натрия (конц. р-ра NaCl при которой начинается гемолиз — показатель минимальной осмотической резистентности; конц. р-ра NaCl при которой происходит полный гемолиз — показатель макс. резистентности). В норме гемолиз начинается в 0,44–0,48% р-ре NaCl; полностью эритроциты разрушаются в 0,28–0,32% р-ре NaCl.

Гемолиз в условиях развития стафилококкового токсикоза (по Н.Б. Захаровой, Г.П. Титовой)

Полиморфизм эритроцитов в условиях развития сепсиса

Эхиноцитоз — неблагоприятный прогностический признак



Сканирующая электронная микроскопия — ×10 000
(по Е.И. Дудиной)

Гемолитические анемии: наследственные формы

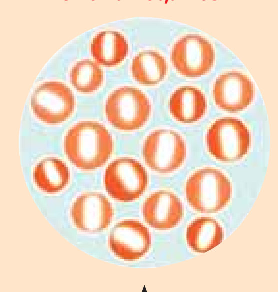
А. ***Эритроцитопатии*** (мембранопатии):

Наследственный ***микросфероцитоз***
(болезнь Минковского—Шоффара)

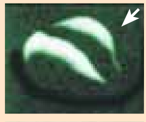
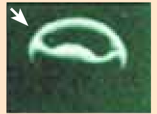
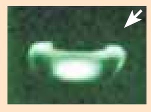
Наследственное / аутосомно-доминантный тип наследования/ повышение проницаемости мембраны эритроцитов для Na^+



Наследственный ***стоматоцитоз***



Стоматоциты


Наследственный ***эллиптоцитоз***



Овалоциты

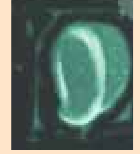
Б. ***Эритроэнзимопатии***

- *Дефицит активности глюкозо- 6-фосфат-дегидрогеназы (дефицит Г-6-ФДГ)*
- *Дефицит активности пируваткиназы*

В. *Гемоглобинопатии* (гемоглобинозы)

Талассемии (α и β)



Кодоциты

Характерный абрис больного гемоглобинозом (длинные тонкие конечности, «башенный череп» с выпуклостями в области лба и темени, гепато- и спленомегалия)



Серповидно-клеточная анемия



Серповидный эритроцит

Гемолитические анемии (проявления). Таласемия

В типичном варианте: ***гемолитические анемии*** — это анемии нормохромные, гиперрегенераторные или регенераторные.

Проявления выраженного гемолиза

- Гипербилирубинемия (увеличение в крови свободного, непрямого билирубина)
- Желтушность кожи и склер
- Уробилинурия (появление в моче прямого, связанного билирубина)
- Повышение содержания стеркобилина в кале
- Спленомегалия



Спленомегалия (тепловизионная диагностика)

Таласемия — наследственное заболевание крови, обусловленное нарушением синтеза гемоглобина: ↓ синтез α- или β-цепей глобина (α- или β-таласемия). Таласемия широко распространена в странах «полярного пояса», часто встречается в Закавказье и Средней Азии; становится нередким заболеванием в Средней полосе России.

β-таласемия (имеет наибольшее клиническое значение)

Гомозиготная β-таласемия (большая таласемия) — очень тяжелое заболевание!

Гетерозиготная β-таласемия (малая таласемия)

Основные проявления:

Пойкилоцитоз (мишеневидные эритроциты — кодоциты)
↑ HbF (иногда до 90%)
Гепатомегалия
Спленомегалия
Желтуха
Изменения в костях скелета, черепа



Большая таласемия («башенный» череп, «монголоидность» лица, гепато-спленомегалия) /по Р.Ф. Гарькавцевой/

Типичный череп «щеткой» при большой таласемии (рентгенограмма)

Патогенез β-таласемии

↓ Синтез β-цепей глобина
⇩
↑ Синтез α-цепей глобина
⇩
Деформация эритроцитов
⇩
↑ Гемолиз кодоцитов
⇩
Выраженная анемия
⇩
Гипоксия
⇩
↑ Эритропоэтин
⇩
Гиперплазия красного костного мозга
⇩
Изменения костной ткани

Осаждение α-цепей в нормобластах костного мозга
⇩
Разрушение нормобластов (неэффективный эритропоэз)

Перегрузка организма железом
⇩
Гемохроматоз внутренних органов (гемосидероз сердечной мышцы, дегенеративные изменения в печени, эндокринных железах и др. органах)

Апластическая анемия

Апластическая (aplasia; a- + греч. plasia — образование) анемия — это приобретенная или наследственная форма патологии системы крови, характеризующаяся выраженным уменьшением гемопоэтической активности костного мозга.

Картина костного мозга при нормальном кроветворении



Миелотоксические факторы:
- Ионизирующая радиация
- Химические вещества — бензол, тринитротолуол, инсектициды, мышьяк и др.
- Лекарственные средства — цитостатики, сульфаниламиды, амидопирин, левомицетин; хлорпромазин, бутадион…
- Вирусы острого гепатита, Эпштейна—Барр

Патогенетическая основа апластической анемии (варианты):

✓ Угнетение, истощение или вытеснение гемопоэтического ростка костного мозга

✓ Генетически детеминированное нарушение деления и созревания эритроидных клеток

✓ Повышенное внутримозговое разрушение эритроидных клеток (аутоиммунный вариант)

Формы апластической анемии

Приобретенные
- Идиопатическая
- Вторичные (симптоматические)

Панмиелофтиз (от греч. pan — все в целом, myelos — костный мозг, phthisis — истощение): *аплазия костного мозга*

Замещение мозговой ткани жировой тканью

⇩Эритропоэз + ⇩Гранулоцитопоэз + ⇩Тромбоцитопоэз

Панцитопения (пангемоцитопения)

АНЕМИЯ (как правило, ⇩[Hb] до 20–30 г/л, ⇩ретикулоцитов, макроцитоз, нормохромия)	ЛЕЙКОПЕНИЯ (как правило, нейтропения с относительным лимфоцитозом)	ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (как правило, резко выраженная)
Гипоксия гемического типа	Инфекционно-токсический синдром	Геморрагический синдром

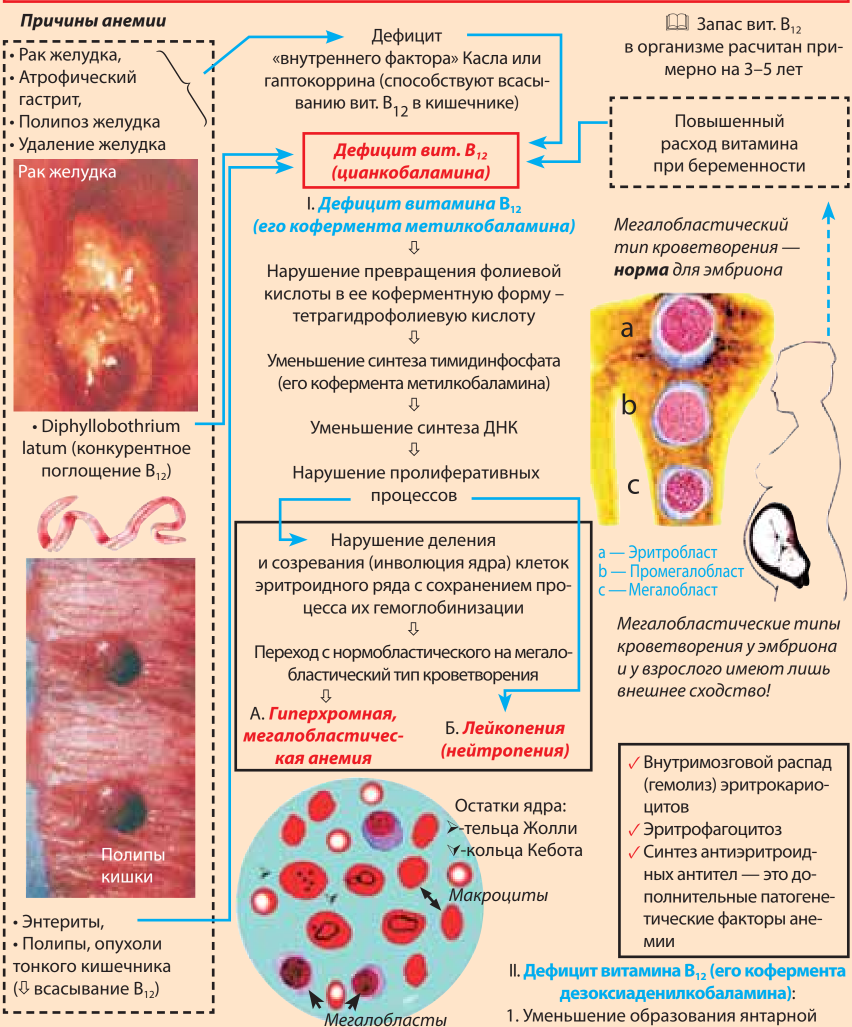
Наследственные
- Анемия Фанкони (анемия сопровождается задержкй роста, дефектами формирования скелета, микроцефалией, умственной отсталостью, гипогонадизмом)
- Семейная анемия Эстрена–Дамешека (анемия не сопровождается аномалиями скелета и внутренних органов)

Аутосомно-рецессивный тип наследования (9q22.3; 20q13.2)

Характерно нарушение деления эритроидных клеток, их повышенное внутримозговое разрушение

Мегалобластическая анемия (анемия Адиссона–Бирмера)

Патогенетическую основу анемии составляет замена нормобластического типа кроветворения мегалобластическим вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот в условиях дефицита витамина B_{12}–фолиевой кислоты



III. **Дефицит витамина B_{12}**

⇩

Нарушение пролиферации эпителиальных клеток ЖКТ

⇩

Атрофические изменения слизистых оболочек ЖКТ и развитие в них воспалительных процессов (глоссит, гастрит, энтерит…)

IV. **Дефицит вит. B_{12}, фолиевой к-ты**

⇩

⇧ Уровень гомоцистеина в крови

⇩

⇧ Риск тромбоза, атеросклероза, ИБС

II. **Дефицит витамина B_{12} (его кофермента дезоксиаденилкобаламина)**:

1. Уменьшение образования янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты ⇨ накопление метилмалоновой к-ты, токсичной для нервной системы;
2. Нарушение процесса миелинизации аксонов; развитие фуникулярного (от лат. funiculus — канатик) миелоза — поражения задних и боковых столбов спинного мозга ⇨ нарушения чувствительности (парестезии), нейротрофические расстройства, боли).

Лейкоцитарная формула. Ядерные сдвиги нейтрофилов

Нейтрофилы				лимфоциты	моноциты	эозинофилы	базофилы
миелоциты	метамиелоциты	палочкоядерные	сегментоядерные				
0%	0%	1–6%	47–72%	19–37%	3–11%	0,5–5%	0–1%

Полисегментоядерный нейтрофил

Ядерный сдвиг нейтрофилов *влево*
⇳
омоложение нейтрофилов

Нормальный нейтрофильный профиль

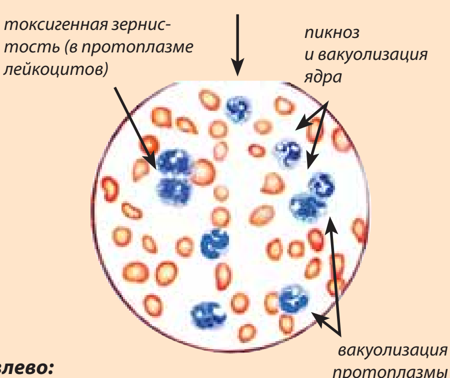
Ядерный сдвиг нейтрофилов **вправо** (арегенеративный)
⇳
старение нейтрофилов (как правило, после длительной болезни)

Количество нейтрофилов в 1 мм³: 0, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000

Регенеративный ядерный сдвиг влево: появление в крови юных (метамиелоциты) и увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов — признак умеренной, как правило, оптимальной реакции костного мозга на воздействие, вызвавшее нейтрофильный лейкоцитоз

Гиперрегенеративный ядерный сдвиг влево: появление в крови метамиелоцитов, миелоцитов и др. более молодых форм нейтрофилов — признак чрезмерной пролиферации красного костного мозга (как правило, — адекватная реакция на тяжело протекающие инфекционные или гнойно-септические процессы,
реже — неадекватная индивидуальная реакция на умеренное воздействие)

Дегенеративный ядерный сдвиг влево:
- как правило, нейтропения +
- увеличение палочкоядерных нейтрофилов +
- появление ***дегенеративных форм лейкоцитов***



Псевдорегенеративный ядерный сдвиг влево:

Пельгеровские лейкоциты — доминантно-наследуемая аномальная форма ядер нейтрофилов (патологического значения не имеет)

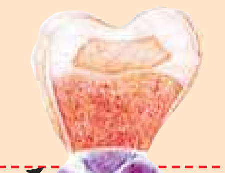
Форма ядра может ввести в заблуждение относительно ядерного сдвига нейтрофилов

NB! **Токсигенная зернистость** (часто!) — ранний (до появления ядерного сдвига!) диагностический признак воспалительных гнойных процессов (аппендицита, перитонита и т.п.)

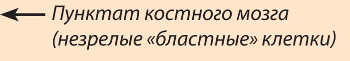
Лейкозы (общая характеристика)

Лейкоз — это генерализованный опухолевый процесс,

патогенетическую основу которого составляет *первичное облигатное поражение красного костного мозга*, заключающееся в ***злокачественном размножении*** (разрастании) ***кроветворных клеток с нарушением их созревания*** (дифференцировки).



Бедренная кость больного лейкозом (гиперплазия костного мозга обусловила истончение кортикального слоя)



Пунктат костного мозга (незрелые «бластные» клетки)

Основные клинические *проявления лейкозов*

Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость, множественные кровоизлияния) вследствие поражения сосудов лейкозными инфильтратами в условиях развития тромбоцитопении (вытеснение, угнетение мегакариоцитарного ростка лейкозными клетками) и снижения свертываемости крови (недостаточное образование факторов свертывания в условиях общей интоксикации организма)

Некротическая ангина

Тяжелые инфекционно-токсические процессы, некротические поражения органов и тканей вследствия развития иммунной недостаточности (снижение способности лейкозных клеток формировать адекватный иммунный ответ, уменьшение количества непораженных иммунокомпетентных клеток, обладающих фагоцитарной активностью и способных к антителообразованию)

Нарушения функций различных органов вследствие образования в них экстрамедуллярных очагов кроветворения (лейкозных инфильтратов)

Злокачественность лейкозов оценивается по выраженности опухолевой прогрессии

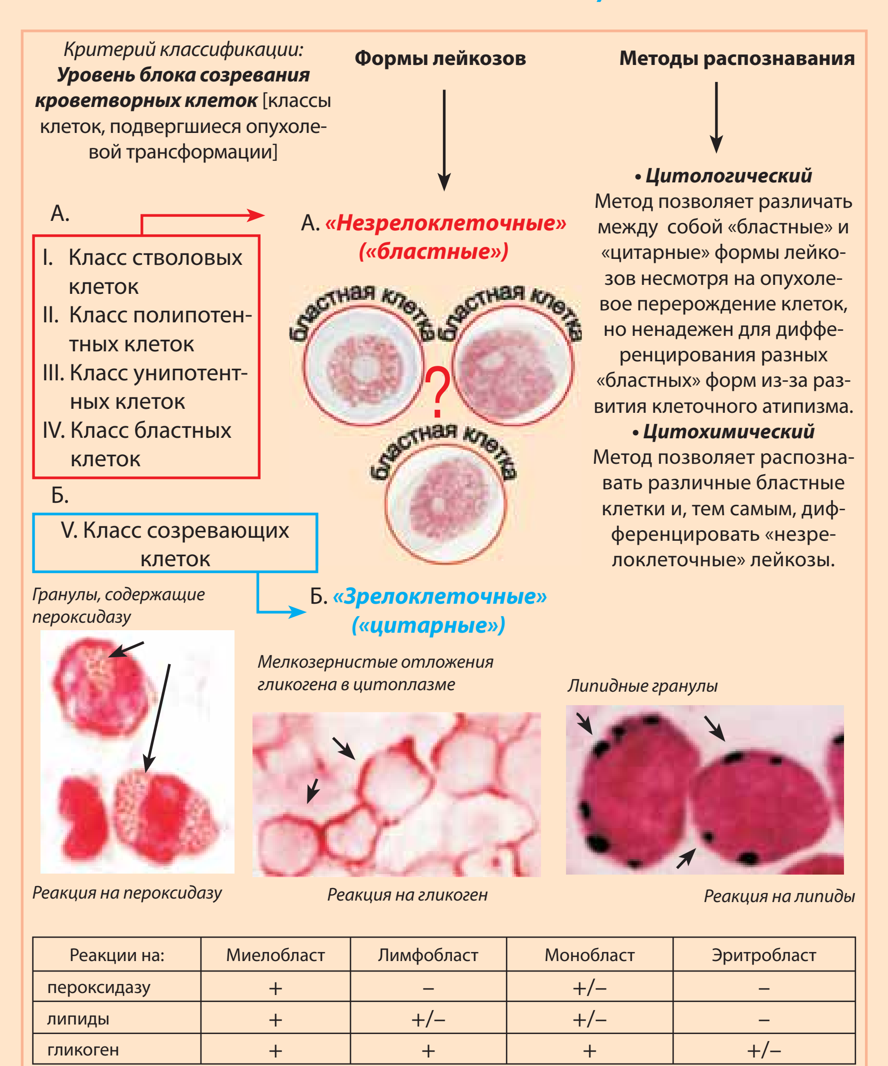
Признаки ***опухолевой прогрессии*** (по Фулдсу):

- Угнетение (тотальное или избирательное) нормальных ростков кроветворения.
- Замещение дифференцированных клеток незрелыми («бластными»).
- Скачкообразная или постепенная утрата ферментативной специфичности клетками крови.
- Образование экстрамедуллярных очагов кроветворения.
- «Ускользание» опухолевого процесса из-под цитостатического (лечебного) воздействия: переход от моно- к поликлоновости.



- Появление и нарастание признаков клеточного атипизма.
- Переход от алейкемической формы (кол-во лейкозных клеток в крови ~N) к лейкемической форме (кол-во лейкозных клеток в крови более 80×10^9/л).

Лейкозы (формы по виду и степени зрелости лейкозных клеток)



Реакция на пероксидазу

Реакция на гликоген

Реакция на липиды

Реакции на:	Миелобласт	Лимфобласт	Монобласт	Эритробласт
пероксидазу	+	–	+/–	–
липиды	+	+/–	+/–	–
гликоген	+	+	+	+/–

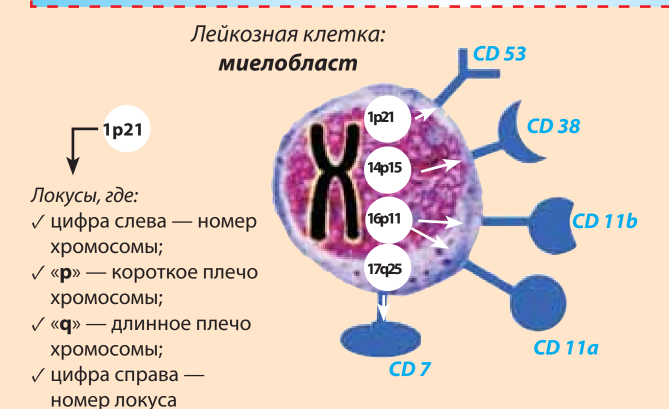
Цитохимическая дифференцировка бластных (острых) лейкозов
/Франко-Американо-Британская (FAB) классификация лейкозов/

Цитохимический показатель	Острые лимфобластные лейкозы (**ОЛЛ**)	Острые миело-бластные лейкозы (**ОМЛ**)	**Недифференцируемые** лейкозы
пероксидаза	**–**	**+**	**–**
ДНК-полимераза (фермент -TdT)	**+**	**–**	**–**

Острый миелобластный (нелимфобластный) лейкоз — ОМЛ

[мониторинг на генетическом уровне]

А. Исследование цитогенетических (иммунотипических маркеров)



Локусы, где:

- ✓ цифра слева — номер хромосомы;
- ✓ «**p**» — короткое плечо хромосомы;
- ✓ «**q**» — длинное плечо хромосомы;
- ✓ цифра справа — номер локуса

CD (Cluster of Differentiation) **маркеры** — это мембраносвязанные функциональные антигены, которые возможно распознать с помощью моноклональных антител.

Б. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Хромосомные транслокации, приводящие к формированию **химерных генов** являются частой причиной развития ОМЛ [распознаются с помощью ПЦР]

Благоприятные мутации (пятилетняя выживаемость больных ОМЛ составляет 35–70%)

Неблагоприятные мутации (пятилетняя выживаемость больных ОМЛ составляет 5–15%)



Химера (от греч. Chimaira — мифическое чудовище): организм-мозаик, состоящий из генетически различных клеток

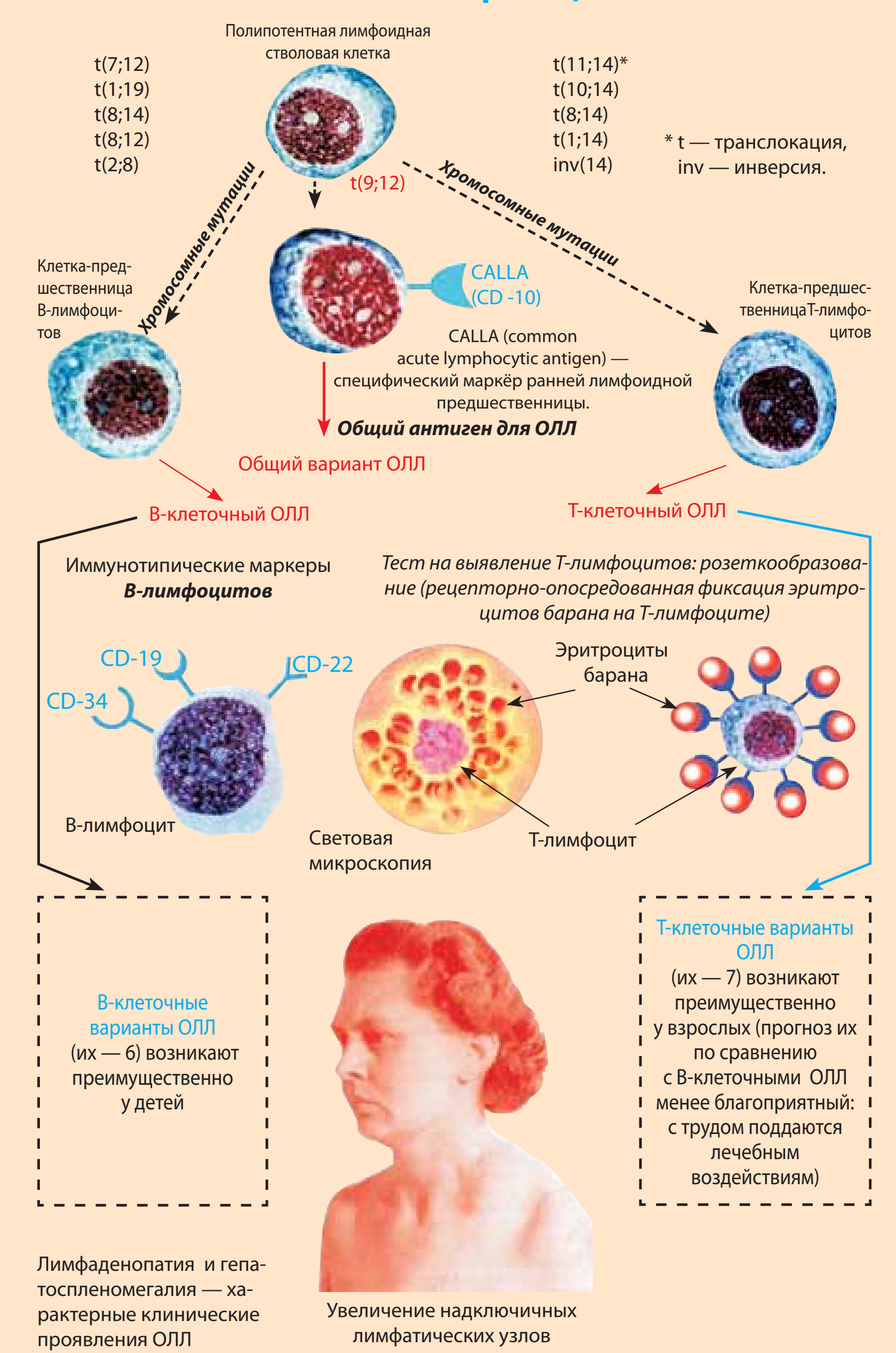
Транслокации t(8; 21) (q22; q22), т.е. химерный ген состоит из фрагментов двух разных генов: AML1 (хромосома 21) и ETO[MTG8] (хромосома 8):

Обнаруживаются у 20% взрослых больных ОМЛ:M2 (FAB-классификация)

Инверсия inv (16)(p13q22) **и транслокация** t(16; 16)(p13, q22), приводящие к образованию **химерного гена** CBFbeta-MYH11:

Обнаруживаются в 40% случаев ОМЛ:M4 (FAB-классификация)

Острый лимфобластный лейкоз — ОЛЛ (FAB-классификация)



Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия — характерные клинические проявления ОЛЛ

Увеличение надключичных лимфатических узлов

Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции (ЛР) — изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы; всегда имеют реактивный (преходящий) характер, и никогда не трансформируются в опухоль, которую имитируют. Их развитие обусловлено тяжелыми формами патологии или особенностями индивидуальной реактивности организма.

Основные причины возникновения: различные инфекции, интоксикации, опухоли (вне кроветворной ткани), метастазы опухолей в костный мозг

Основные механизмы развития:
- ⇧ Пролиферация форменных элементов крови;
- ⇧ Выход из органов кроветворения форменных элементов крови, в т.ч. иногда незрелых форм (в небольшом количестве!);
- ⇩ Выселение лейкоцитов из крови в ткани

Основные проявления: изменения в костном мозге, крови, лимфатических узлах, селезенке, имитирующие опухоли кроветворной системы

Различия проявлений лейкемоидных реакций и лейкозов



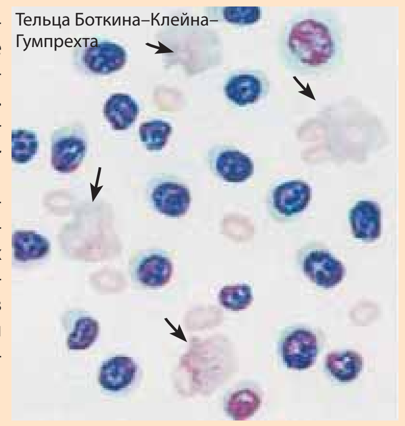
Лейкемоидная реакция миелоидного типа (нейтрофильный гиперлейкоцитоз с гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево) напоминает хронический миелолейкоз. В отличие от ЛР при лейкозе в крови обнаруживается «базофильно-эозинофильная ассоциация»:

Базофил + *Эозинофил*

[базофилия (обязательно!) + эозинофилия (часто)], но не бывает токсигенной зернистости нейтрофилов; отсутствуют (в начале болезни) признаки воспаления, интоксикации, лихорадка.

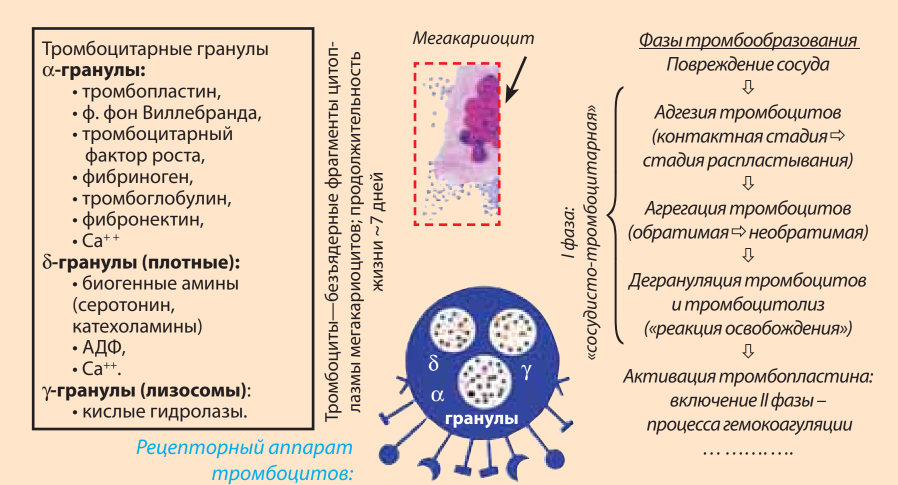
Лейкемоидная реакция лимфоидного типа (лимфоцитарный гиперлейкоцитоз), возникает, чаще всего, при вирусной инфекции, после спленэктомии; напоминает хронический лимфолейкоз. В отличие от ЛР при лейкозе в крови обнаруживаются ***тельца («тени») Боткина–Клейна–Гумпрехта***.

Лейкемоидная реакция моноцитарного типа (встречается при туберкулезе, саркоидозе, макроглобулинемии Вальденстрема, хронических воспалительных процессах); отличается от хронического моноцитарного лейкоза наличием признаков какого-либо из указанных заболеваний, в то время как хронический моноцитарный лейкоз в течение первых лет болезни — практически бессимптомен.

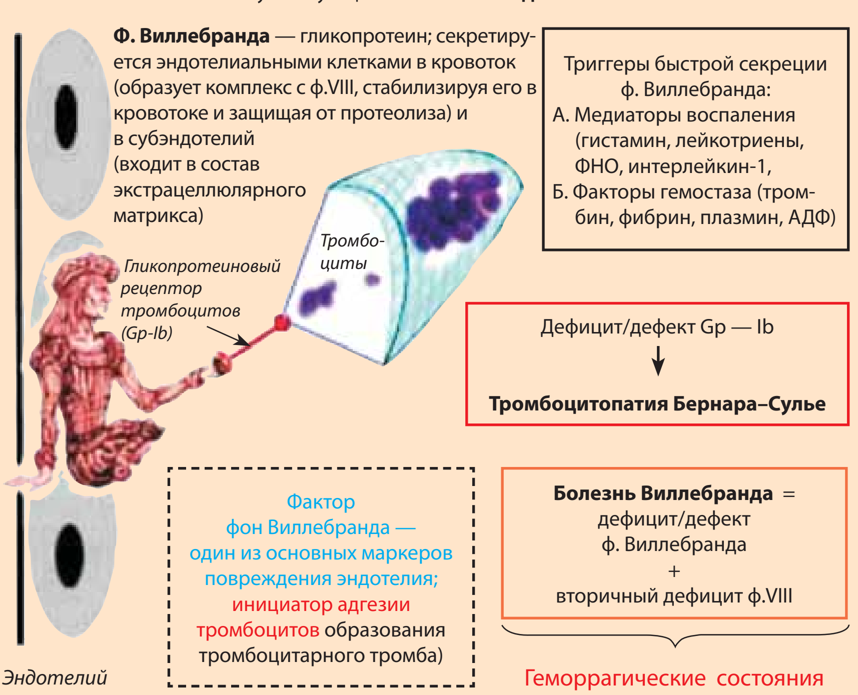


Решающее значение для дифференцировки лейкемоидных реакций и лейкозов имеет исследование костного мозга (трепанобиопсия): обнаружение или исключение признаков опухолевой трансформации кроветворных клеток!

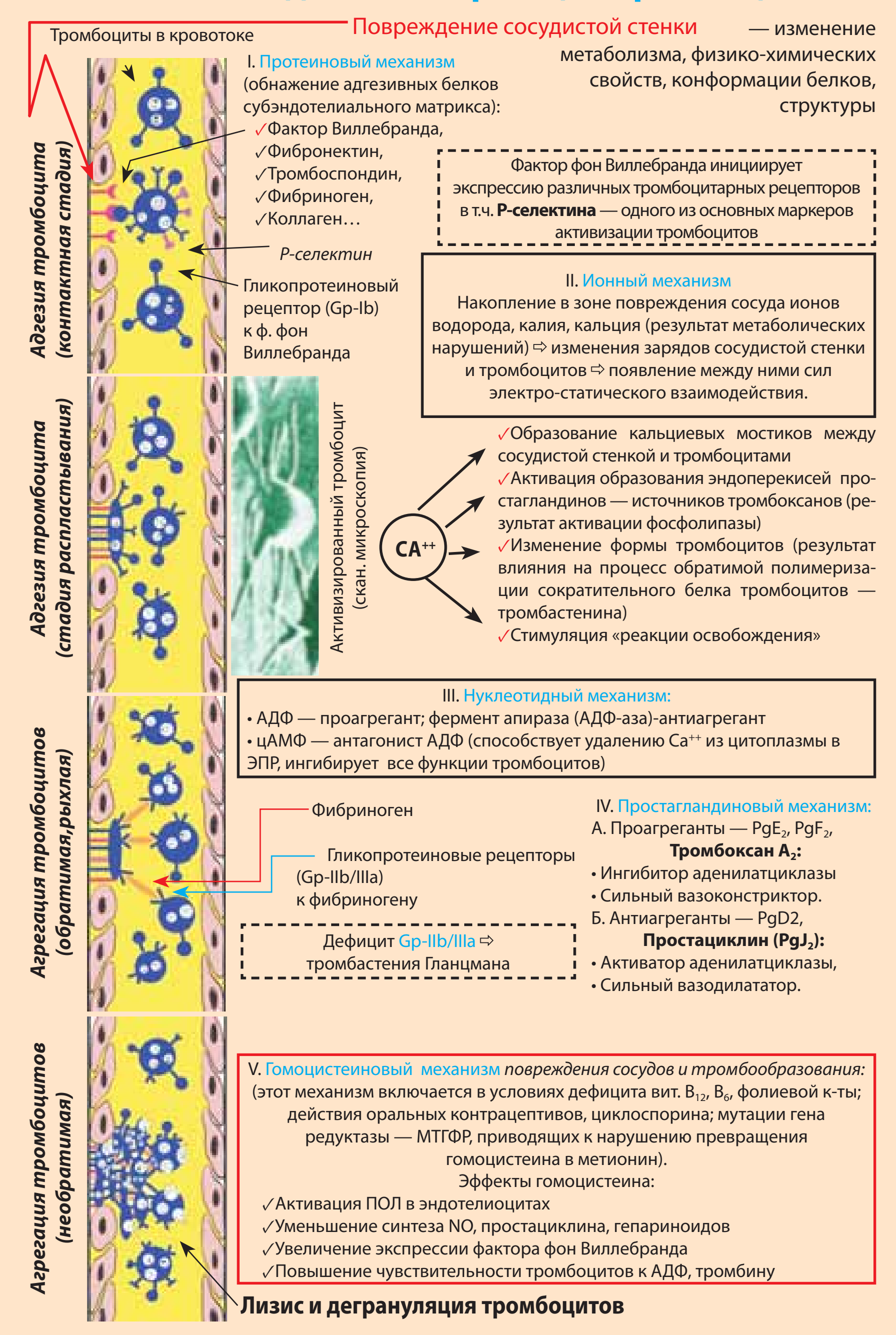
Патофизиология системы гемостаза (тромбоциты и фактор фон Виллебранда)



5 типов гликопротеиновых рецепторов; **рецепторы** к коллагену, тромбину, АДФ, катехоламинам, серотонину, тромбоксану A_2, фактору активации тромбоцитов, Fc-фрагменту иммуноглобулинов, компонентам системы комплемента, инсулину, эндотелину; α-**адренорецепторы**. Кроме того, имеются рецептороподобные протеины, связывающие и удерживающие на поверхности тромбоцитов комплексы факторов свертывания и интегринов,
участвующие в **клеточной адгезии**.



Сосудисто-тромбоцитарная фаза тромбообразования (механизмы адгезии и агрегации тромбоцитов)



Типовые формы нарушений гемостаза

Поврежденная ткань

А. По патогенезу:

Плазма крови

Внутреннее свертывание

протеазы

катехоламины

XII → XIIa

XI → XIa

IX →

Активированный тромбоцит

адгезия

агрегация

«реакция освобождения»

первичный тромб

IXa + VIIIa

Вазопатии (нарушения метаболизма, физико-химических свойств сосудистой стенки, конформационные изменения белковых молекул, структурные повреждения)

Внешнее свертывание

VIIa ← VII

Коагулопатии (уменьшение/увеличение свертывающей или антикоагулянтной активности)

Нарушения образования первичного тромба (изменения количества или свойств тромбоцитов)

$Va + \; + IIIa + Ca^{++} + Xa$ ← X

Протромбин (II) → Тромбин (IIa)

Фибриноген → Фибрин

Плазминоген → Плазмин →

ф. Хагемана или тканевые активаторы

Растворимые пептиды

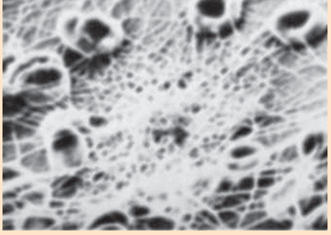
Б. По характеру расстройств:

Гипокоагуляционно-геморрагические состояния (повышенная кровоточивость, склонность к повторным кровотечениям/кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм)

Тромбо-геморрагические состояния (комбинированные нарушения интермиттирующего типа)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния (повышенная склонность к тромбообразованию и свертыванию крови)

Синдром ТАР (**Т**ромбоцитопения **А**плазия **Р**адиальная) — частое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием тромбоцитопении и двусторонним отсутствием лучевой кости с сохранением первого пальца кисти)



Сгусток крови (в нитях фибрина запутались эритроциты)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния (наследственные тромбофилии)

Факторы свертывания крови:
I — Фибриноген
II — Протромбин
III — Тканевой тромбопластин
IV — Ионы кальция
V — Ас-глобулин, проакцелерин
VII — Проконвертин
VIII — Антигемофильный глобулин А

Мутация G20210 в гене протромбина (ф.II) — вторая по частоте причина наследственной тромбофилии: *повышенный синтез ф.II*.

Антитромбин III (AT-III) — один из основных компонентов противосвертывающей системы; синтезируется в печени, а также эндотелием; ингибирует все протеазы свертывания (за исключением ф. VII), плазмин, трипсин, C1s компонент комплемента.
Ингибиторная активность AT-III резко повышается в присутствии гепарина.

Свёртывание крови
ф.Xa+Va
ф.Va
ф.VIIIa
ф.VIIa
ф.IIa
ф.IIIa
ф.VIIa
ф.IXa
ф.Xa
ф.XIa
ф.XIIa
Нити фибрина
Антитромбин III
Гепарин
Протеин C
Протеин S
Антикоагулянты
Антикоагулянты
Тромб

Факторы свертывания крови:
IX — Фактор Кристмаса, (антигемофильный глобулин В)
X — Фактор Стюарта—Прауэр (протромбиназа)
XI — Плазменный предшественник тромбопластина (фактор Розенталя)
XII — Фактор Хагемана (фактор контакта)
XIII — Фибринстабилизирующий фактор
XIV — Прекалликреин (фактор Флетчера)
XV — Кининоген (фактор Фитцежеральда)

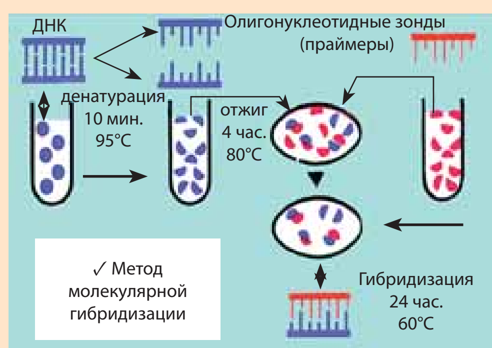
Протеин С — это витамин К-зависимая протеаза; синтезируется в печени; часть молекулы, сходная с эпидермальным фактором роста, обеспечивает связывание ионов кальция.
Протеин S — неферментативный кофактор ферментативного расщепления протеином С ф.Va и ф. VIIa (Протеин S может стимулировать рост клеток — это ростовой фактор)

Дефицит/дефект антитромбина III

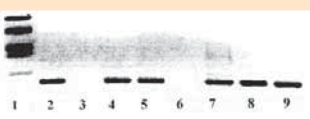
Дефект ф.V (***Лейденская мутация*** — мутация R506Q в нуклеотиде 1691 гена ф.V): **феномен «АPC резистентности»** (устойчивость ф.Va к **А**ктивированному протеину (**P**rotein) С. Самая частая форма наследственной тромбофилии

Дефицит/дефект протеина С

ДНК — диагностика наследственных тромбофилий



✓ Электрофоретическое определение продуктов ПЦР, образуемых в пробах ДНК с лейденской мутацией



Дорожки: 2, 4, 5, 7, 8, 9 — ДНК пациентов, содержащая лейденскую мутацию, 3, 6 — ДНК пациентов, не содержащая лейденскую мутацию, 1 — молекулярные маркеры

Гипокоагуляционно-геморрагические состояния (геморрагический синдром)

Нарушения II фазы тромбообразования | **Нарушения I фазы тромбообразования**

Коагулопатии: наследственные	**Коагулопатии**: приобретенные	**Тромбоцитопении**	**Тромбоцитопатии**
Гемофилия A (дефицит ф.VIII)	1. Недостаточное образование факторов свертывания (заболевания печени, дефицит вит. К)	1. Недостаточное образование тромбоцитов (синдром Вискотта—Олдрича, лучевая болезнь, гипо- и метаплазия костного мозга, тромбоцитопеническая пурпура)	1. Нарушения адгезивных свойств тромбоцитов (тромбоцитопатия Бернара—Сулье, болезнь фон Виллебранда)
Гемофилия B (дефицит ф.IX)			
Гемофилия C (дефицит ф.XI)	2. Повышенный расход факторов свертывания (посттравматические состояния, обшир-ные операции)		
Болезнь Виллебранда		2. Повышенное потребление тромбоцитов (обширная травма тканей, массивные кровоизлияния)	2. Нарушения агрегационных свойств тромбоцитов (тромбастения Гланцмана: дефицит Gp-IIb/IIIa)
Афибриногенемия (дефицит ф.I)			
Дефицит прекалликреина (ф.XIV)	3. Аутоиммунное ингибирование факторов свертывания		
Дефицит кининогена (ф.XV)	4. Активация антикоагулянтов и системы фибринолиза	3. Патологическое разрушение тромбоцитов (иммунный/неиммунный тромбоцитолиз)	3. Нарушения «реакции освобождения»

Гематомный тип кровоточивости (массивные, глубокие, напряженные, болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, подкожную и забрюшинную клетчатку)

Петехиально-синячковый тип кровоточивости (появление на коже и слизистых оболочках мелких безболезненных, без признаков воспаления мелкоточечных геморрагических высыпаний)

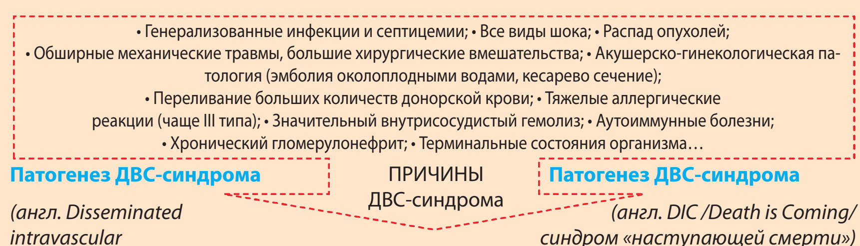


II фаза	I фаза
Время кровотечения (проба Дьюка):	
Норма (2–3 мин)	**Увеличение**
Время свертывания крови:	
Увеличение	**Норма (5–10 мин)**
Ретракция кровяного сгустка:	
Норма (30–60 мин)	**Отсутствие**
Протромбиновый индекс:	
Снижение	**Норма (95–105%)**



ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) — синдром

ДВС-синдром — это типовая форма нарушения системы гемостаза, патогенетическую основу которой составляет генерализованная диффузная гемокоагуляция с образованием множества фибриновых сгустков и микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, ведущая ко вторичной активации фибринолиза, истощению антисвертывающей системы, и характеризующаяся развитием полиорганной недостаточности (чаще всего дыхательной и почечной), глубокими дистрофическими изменениями (вплоть до некроза) в различных тканях вследствие нарушения микроциркуляции, возникновения множества микрокровоизлияний и, нередко, профузных кровотечений.



• Генерализованные инфекции и септицемии; • Все виды шока; • Распад опухолей;
• Обширные механические травмы, большие хирургические вмешательства; • Акушерско-гинекологическая патология (эмболия околоплодными водами, кесарево сечение);
• Переливание больших количеств донорской крови; • Тяжелые аллергические реакции (чаще III типа); • Значительный внутрисосудистый гемолиз; • Аутоиммунные болезни;
• Хронический гломерулонефрит; • Терминальные состояния организма…

Патогенез ДВС-синдрома

(англ. Disseminated intravascular coagulation — DIC)

ПРИЧИНЫ ДВС-синдрома

Патогенез ДВС-синдрома

(англ. DIC /Death is Coming/ синдром «наступающей смерти»)

Инициальные патогенетические факторы

Активация прокоагулянтного звена свертывания крови по внешнему механизму вследствие поступления в кровоток большого количества тканевого тромбопластина (напр. при травматической операции, краш-синдроме)	**Активация сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза** вследствие генерализованного повреждения сосудистого эндотелия и/или первичной активации тромбоцитов (напр., при системных васкулитах, выраженных аллергических реакциях)	**Одновременная активация прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного механизмов гемостаза** (напр., при внутрисосудистом гемолизе, экстракорпоральном кровообращении)

I стадия ДВС-синдрома: стадия ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

Образование множества фибриновых сгустков, микротромбов, агрегатов клеток

Нарушения микроциркуляции

II стадия ДВС-синдрома: стадия НАРАСТАЮЩЕЙ КОАГУЛОПАТИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ

Повышенный расход тромбоцитов, фибриногена и других плазменных факторов коагуляции

III стадия ДВС-синдрома: стадия ВЫРАЖЕННОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ вследствие: • Коагулопатии потребления; • Блокирования полимеризации фибрин-мономера избытком тромбина;
• Блокирования фибриногена продуктами деградации фибрина;
• Формирования растворимых комплексов фибрин-мономер, резистентных к тромбину;
• Активации фибринолиза (продукты деградации фибрина обладают антикоагулянтным и антиагрегантным действием).

Острая почечная недостаточность

Капиллярно-трофическая недостаточность в различных органах ⇨ гипоксия ⇨ выделение БОФ (гистамин, Pg), ацидоз, дисиония ⇨ повышение проницаемости сосудистых мембран

Лизис микротромбов ⇨ частичное восстановление кровотока в микро-сосудах

Геморрагический синдром (множественные кровоизлияния, профузные кровотечения)

«Влажное легкое»
Острый респираторный дистресс-синдром!!!

IV стадия ДВС-синдрома: стадия ВОССТАНОВЛЕНИЯ: (при благоприятном течении синдрома и эффективной терапии

Летальность при ДВС-синдроме ≈50–60% !!!

Альвеолярная гиповентиляция обструктивного типа

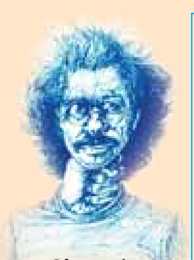
Патогенетическую основу данного типа гиповентиляции составляет ***повышение неэластического сопротивления*** *движению воздушных потоков по дыхательным путям*



Неэластическое (резистивное, аэродинамическое) сопротивление зависит от:

1. **Проходимости воздухоносных путей** (чем меньше их диаметр, тем больше сопротивление потоку, и наоборот)

2. **Скорости воздушных потоков** (чем больше скорость, тем больше турбулентность потока, и тем больше сопротивление движению воздуха в воздухоносных путях)



«Obturatio» («закупоривание»)

Рубцовый стеноз трахеи

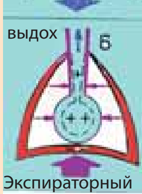
Причины снижения проходимости верхних дыхательных путей (ВДП):

- **Обтурация** — частичная или полная ВДП (у новорожденных — аспирация околоплодных вод, мекония, слизи; у взрослых — западание языка при коматозном состоянии, попадание пищи при нарушении глотания, отек гортани, ее поражение при дифтерии)
- **Компрессия** ВДП (при тиреоидном зобе, заглоточном абсцессе, опухолях средостения)
- **Стеноз** гортани или трахеи (образование рубцов при химических или термических ожогах)
- **Спазм мышц** гортани (при истерии, холодовом раздражении, попадании в гортань инородных тел)

Причины снижения проходимости нижних дыхательных путей (НДП):

- **Спазм бронхиол** (приступ бронхиальной астмы)
- **Обтурация** НДП (слизью, кровью)
- **Компрессия** НДП (напр. опухолью)
- **Перекруты** НДП (при эмфиземе, фиброзе)
- **Экспираторный коллапс** НДП (**при активном выдохе** в условиях снижения эластичности легких, или предсуществующего уменьшения просвета НДП)

Патогенез альвеолярной гиповентиляции обструктивного типа



«Экспираторная ловушка»

Повышение резистивного сопротивления воздушному потоку

Энергетическое «удорожание» процесса вентиляции ***(⇧«цены дыхания»)*** вследствие увеличения работы дыхательных мышц по преодолению сопротивления

↓

Утомление и снижение работоспособности дыхательных мышц

Изменения паттерна (объемно-временных параметров) дыхания



Стенотическое дыхание (инспираторная одышка) при ⇩ проходимости ВДП (⇧⇧ фаза вдоха из-за запаздывания включения тормозного рефлекса Геринга—Брейера)

Экспираторная одышка при ⇩ проходимости ВДП (⇧⇧ фаза выдоха из-за развития экспираторного коллапса)

⇩ мин. объем альвеолярной вентиляции

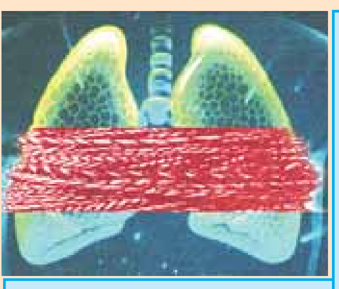
Альвеолярная гиповентиляция

Альвеолярная гиповентиляция рестриктивного типа

*Патогенетическую основу данного типа гиповентиляции составляет **увеличение эластического сопротивления** дыханию*

«Restrictio» (ограничение)

Эластическое сопротивление зависит от:
1. Дыхательного объема (работа по преодолению эластического сопротивления прямо пропорциональна дыхательному объему: чем больше растягиваются легкие, тем больше требуемое усилие для их расправления)
2. Растяжимости легочной ткани,
а также от состояния плевры, плевральной полости, подвижности реберно-суставного аппарата грудной клетки

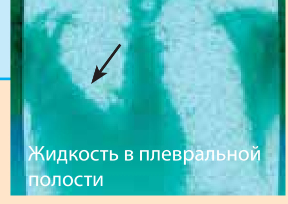


Причины уменьшения эластичности легочной ткани:
- Пневмония
- Пневмосклероз
- Пневмофиброз
- Застой крови в легких
- Интерстициальный отек легких

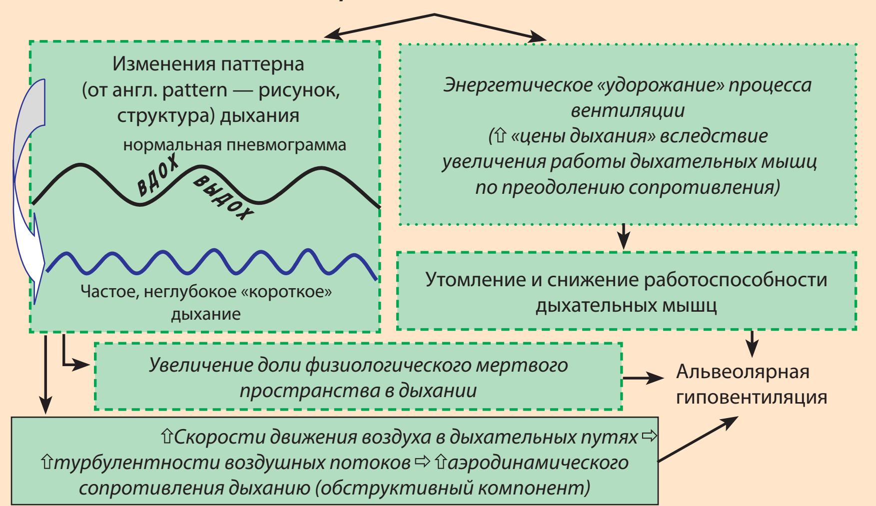
NB!
••• Дефицит сурфактанта

Внелегочные причины уменьшения расправления легких:
Пневмо-, гемо-, гидроторакс;
Фиброз плевры;
Плевральные сращения;
Врожденная и приобретенная тугоподвижность костно-суставного аппарата грудной клетки (окостенение, отложение солей);
Деформации (кифоз, лордоз, сколиоз), опухоли, травмы грудной клетки….

Экссудативный плеврит (рентгеноскопия)



Патогенез
альвеолярной гиповентиляции рестриктивного типа



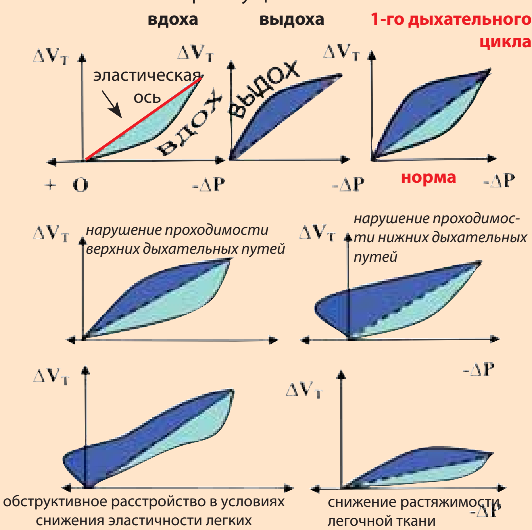
Легочный гистерезис
(диагностическое значение)

Легочный гистерезис (от греч. hysteresis — отставание[1]) — «дыхательная петля» (петля «поток–объем») — графическое изображение зависимости между изменениями транспульмонального (альвеолярного) давления и дыхательного объема. Анализ «дыхательной петли» позволяет достаточно точно дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения внешнего дыхания

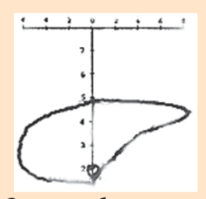
Схематическое изображение дыхательных петель

Для построения дыхательной петли используется **общая плетизмография**. Метод базируется на законе Бойля (т.е. на законе постоянства соотношения между давлением и объемом газа при постоянной температуре) и проводится путем одновременной регистрации на двухкоординатном самописце изменений дыхательного объема (ΔV_T) и альвеолярного давления (ΔP). При этом испытуемый дышит через пневмотахографическую трубку воздухом герметической камеры плетизмографа.

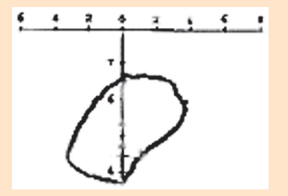
Выделенные цветом площади отражают работу дыхательных мышц по преодолению **неэластического сопротивления дыханию** при осуществлении:



Зарегистрированные у пациентов «дыхательные петли»



Скрытая обструкция нижних дыхательных путей



Начальные проявления эмфиземы легких(снижение эластических свойств легких)

✓ **Угол наклона** к линии ΔP **«эластической оси»** (син. «линии растяжимости») легких (эта линия соединяет точки переключения дыхательных фаз) **отражает величину сопротивления дыханию**. Уменьшение угла — свидетельство нарастания сопротивления (неэластического или эластического) дыханию и наоборот.

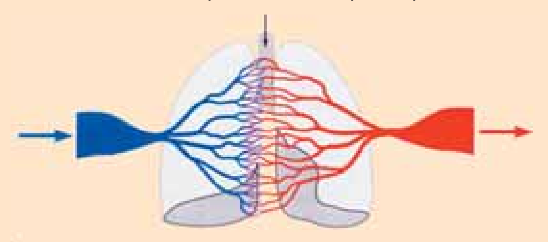
✓ **Изменения формы дыхательной петли** — свидетельство **нарушения бронхиальной проходимости**: при вдохе (деформация нижней части петли) или выдохе (деформация верхней части петли) [деформация — признак нарушения равномерности расправления или спадения различных участков легких]

✓ **Смещение верхней части петли** в сторону положительных значений транспульмонального давления — свидетельство **активного выдоха**

[1] здесь — отставание изменения ΔV_T от ΔP

Нарушение легочной перфузии

Нарушение легочной перфузии — это типовая форма патологии системы внешнего дыхания, патогенетическую основу которой составляет неадекватность тотального капиллярного кровотока в малом круге кровообращения объему альвеолярной вентиляции за определенный период времени.

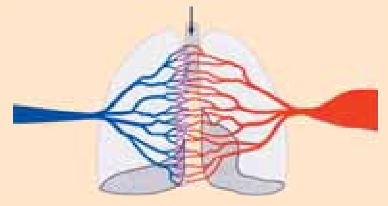


Формы нарушения легочной перфузии

I. *Гипертензивный тип*

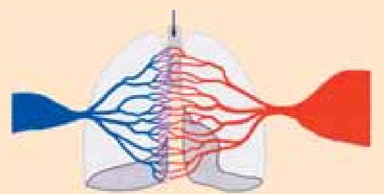
(повышение давления в сосудах малого круга кровообращения)

Ia. *Прекапиллярная форма*



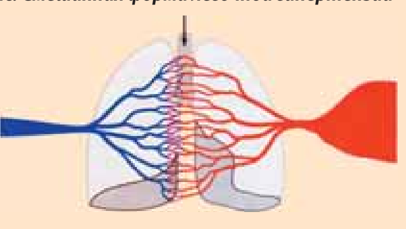
Уменьшение кровотока в системе легочной артерии:
- Спазм артериол системы легочной артерии при:
  *высотной гипоксии - ⇩P_AO_2 (рефлекс Эйлера–Лильестранда)
  *микроэмболии сосудов системы a. pulmonalis; *васкулитах…
- Облитерация сосудов системы a. pulmonalis (склерозирование, воспаление сосудистой стенки).
- Компрессия сосудов системы a. pulmonalis (повышение внутриальвеолярного давления воздуха при хроническом кашле или тяжелых приступах кашля; *искусственная вентиляция легких под положительным давлением .

Ib. *Посткапиллярная форма*



Уменьшение оттока крови из системы легочных вен:
- Левожелудочковая недостаточность
- Сдавление вен аневризмой, опухолями средостения, спайками

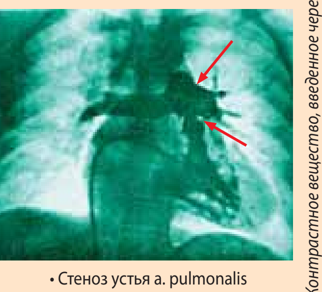
Ic. Смешанная форма легочной гипертензии



- При переполнении кровью левого предсердия и легочных вен возникает спазм сосудов системы a. pulmonalis (рефлекс Китаева)
- Врожденные пороки сердца со сбросом крови «слева–направо» (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок)

II. *Гипотензивный тип*

Причины снижение давления в сосудах малого круга кровообращения:
- Внелегочное шунтирование кровотока («сброс справа–налево»).
- Правожелудочковая недостаточность.
- Гиповолемия (кровопотеря, коллапс, шок)



- Стеноз устья a. pulmonalis (*указан стрелкой*)

Контрастное вещество, введенное через катетер в правый желудочек (ПЖ) заполнило расширенные пути оттока из ПЖ; пост-стенотическое расширение a. pulmonalis (двойная стрелка) — признак снижения давления

NB! Ингаляция кислорода практически не повышает степень оксигенации крови в условиях нарушения легочной перфузии (простейшая функциональная тест-проба)

Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений

Патогенетическую основу данной самостоятельной формы нарушения газообменной функции системы внешнего дыхания составляют **регионарные несоответствия** (на уровне долей, сегментов, субсегментов, отдельных групп альвеол) **между альвеолярной вентиляцией и капиллярным кровотоком.**

Соответствие между альвеолярной вентиляцией и капиллярным кровотоком в легких (тотальное соответствие), а также в их отдельных участках (регионарное соответствие), определяющее эффективность газообменной функции системы внешнего дыхания в целом, оценивается с помощью соответствующих показателей вентиляционно-перфузионных отношений

Показатели вентиляционно-перфузионных отношений в норме

Для легких (в целом)

$\dot{V}_{A(t)}/\dot{Q}_{C(t)} = 0{,}8 - 1{,}0$

Для отдельных участков легких

$\dot{V}_{A(r)}/\dot{Q}_{C(r)} = 0{,}8 - 1{,}0$

где: $\dot{V}_A$ — мин. объем альвеолярной вентиляции, $\dot{Q}_C$ — мин. объем капиллярного кровотока, t — тотальный, r — регионарный

Причины развития регионарной альвеолярной гиповентиляции:
- местные нарушения обструктивного типа (обтурация, спазм, компрессия нижних дыхательных путей),
- местные нарушения эластичности легочной ткани,
- местное неравномерное действие сил вдоха и выдоха
- парадоксальное или маятникообразное дыхание при одностороннем параличе диафрагмальной мышцы,
- легочно-плевральные сращения,
- деформации грудной клетки

Причины нарушения регионарного капиллярного кровотока в легких:
- закупорка отдельных мелких кровеносных сосудов (микроэмболия, микротромбоз)
- локализованная облитерация кровеносных сосудов (атеросклероз, васкулит)
- местный ограниченный спазм сосудов (внутрилегочные рефлексы…)
- компрессия мелких сосудов спайками, опухолью...
- чрезмерное внутрилегочное шунтирование крови (включение альвеоло-васкулярных или бронхо-васкулярных рефлексов при патологических процессах в легких)

Регионарные нарушения альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока выявляются с помощью радиоизотопных методов исследования



«Обесценивание» регионарного капиллярного кровотока

$\dot{V}_{A(r)}/\dot{Q}_{C(r)} < 0{,}8 - 1{,}0$

«Обесценивание» регионарной альвеолярной вентиляции

$\dot{V}_{A(r)}/\dot{Q}_{C(r)} > 0{,}8 - 1{,}0$

Увеличение **«венозной примеси»** в крови, оттекающей из легких

Гипоксемия
+
Гиперкапния

(NB! Изменения альвеолярной вентиляции или капиллярного кровотока в интактных (непораженных) участках легких не могут компенсировать возникшие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в других участках легких, т.е. любое отклонение $V_{A(r)}/Q_{C(r)}$ от нормы носит патологический характер)

Нарушения диффузионной способности альвеоло-капиллярных мембран («диффузии легких»)

📖 Диффузионная способность легких (DL) определяется количеством газа (O_2 или CO_2 в мл), проходящим через альвеоло-капиллярные мембраны в течение 1 мин. при градиенте PO_2 или PCO_2 (т.е. разности парциальных давлений газа по обе стороны мембраны) равным 1 мм рт. ст.

Схема аэро-гематического барьера

Просвет альвеолы

Монослой поверхностно-активных веществ (ПАВ)

7
6
8
5
9
1 2 3 4

Электронограмма выстилающего комплекса альвеол (фиксация четырехокисью осмия с докраской раствором рутениевого красного)

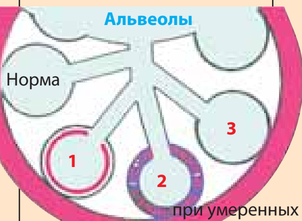
1 — эндотелиальная клетка капилляра,
2 — базальная мембрана эндотелия капилляра,
3 — интерстициальный слой,
4 — базальная мембрана клеток альвеолярного эпителия, 5 — пневмоцит I типа, 6 — пневмоцит II типа,
7 — альвеолярный макрофаг, 8 — просвет альвеолы,
9 — просвет капилляра

Диффузионная способность легких по кислороду (норма)

↓

DL_{O_2} = 15 мл O_2 мин/мм рт. ст.

Причины снижения диффузионной способности альвеоло-капиллярных мембран



1 — Дефицит сурфактанта вследствие:
- нарушения кровообращения в легких;
- врожденной недостаточности синтеза ПАВ **(синдром «гиалиновых мембран»)**;
- воздействия ионизирующей радиации;
- вдыхания кислорода, озона в больших концентрациях;
- табакокурения;
- действия паров этилового спирта…

3 — Утолщение стенок капилляров:
- возрастные изменения сосудов;
- микроангиопатии при сахарном диабете …

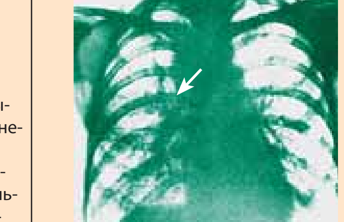
NB! Диффузионная способность CO_2 в 20 раз больше, чем O_2. Этот факт объясняет развитие лишь гипоксемии при умеренных нарушениях диффузионной способности легких

2 — Увеличение интерстициального слоя:

✓ Интерстициальный отек:
- левожелудочковая недостаточность,
- вдыхание газообразных токсических веществ NH_3, Cl_2, фосгена, серного газа.

✓ Диффузный фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммана—Рича):
- аллергические формы («легкое фермера» — при вдыхании спор актиномицетов, образующихся на заплесневелом сене; «легкое работника зернохранилища» — при вдыхании пыли, содержащей зернового долгоносика; заболевания, связанные с вдыханием термофильных актиномицетов при использовании кондиционеров;
- наследственные формы…

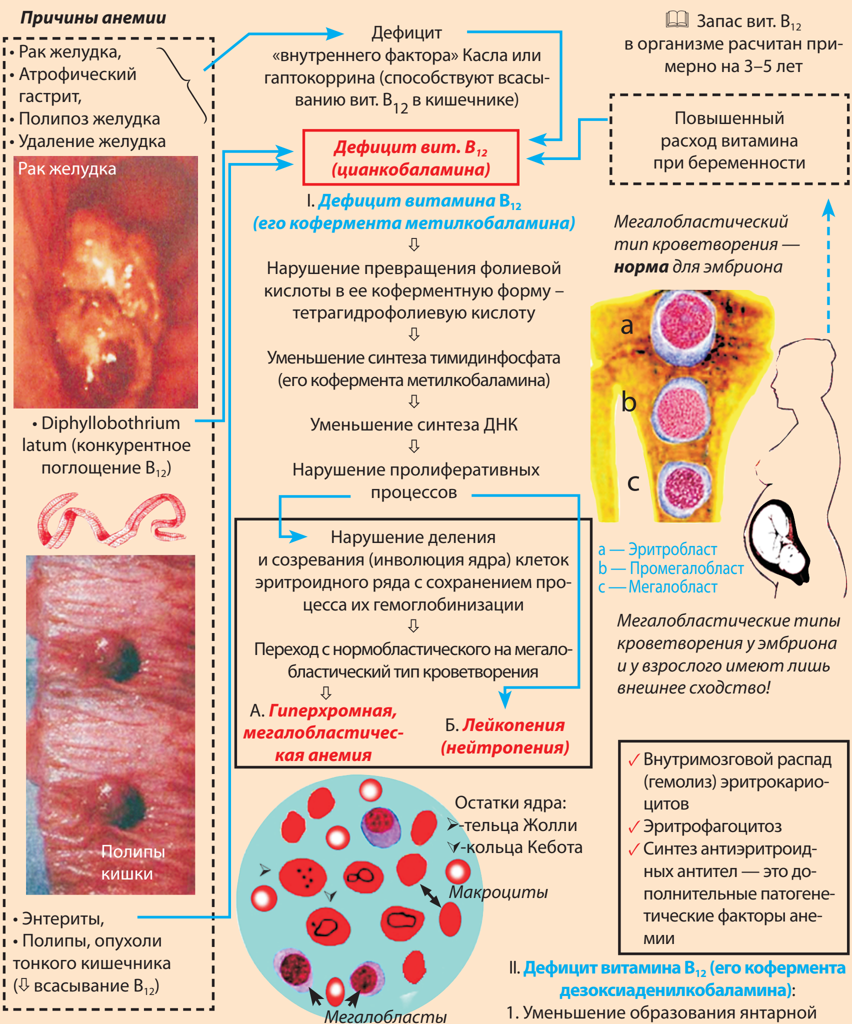
1+2+3 — Пневмокониозы (хронические заболевания легких, вызываемые вдыханием пыли):
• Асбестоз; • Силикоз; • Бериллиоз; • Антракоз



Силикоз (видны сетевидные и очаговые затемнения легочных полей)

Мегалобластическая анемия (анемия Адиссона–Бирмера)

Патогенетическую основу анемии составляет замена нормобластического типа кроветворения мегалобластическим вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот в условиях дефицита витамина B_{12}–фолиевой кислоты



II. **Дефицит витамина B_{12} (его кофермента дезоксиаденилкобаламина)**:

1. Уменьшение образования янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты ⇨ накопление метилмалоновой к-ты, токсичной для нервной системы;
2. Нарушение процесса миелинизации аксонов; развитие фуникулярного (от лат. funiculus — канатик) миелоза — поражения задних и боковых столбов спинного мозга ⇨ нарушения чувствительности (парестезии), нейротрофические расстройства, боли).

III. **Дефицит витамина B_{12}**

⇩

Нарушение пролиферации эпителиальных клеток ЖКТ

⇩

Атрофические изменения слизистых оболочек ЖКТ и развитие в них воспалительных процессов (глоссит, гастрит, энтерит…)

IV. **Дефицит вит. B_{12}, фолиевой к-ты**

⇩

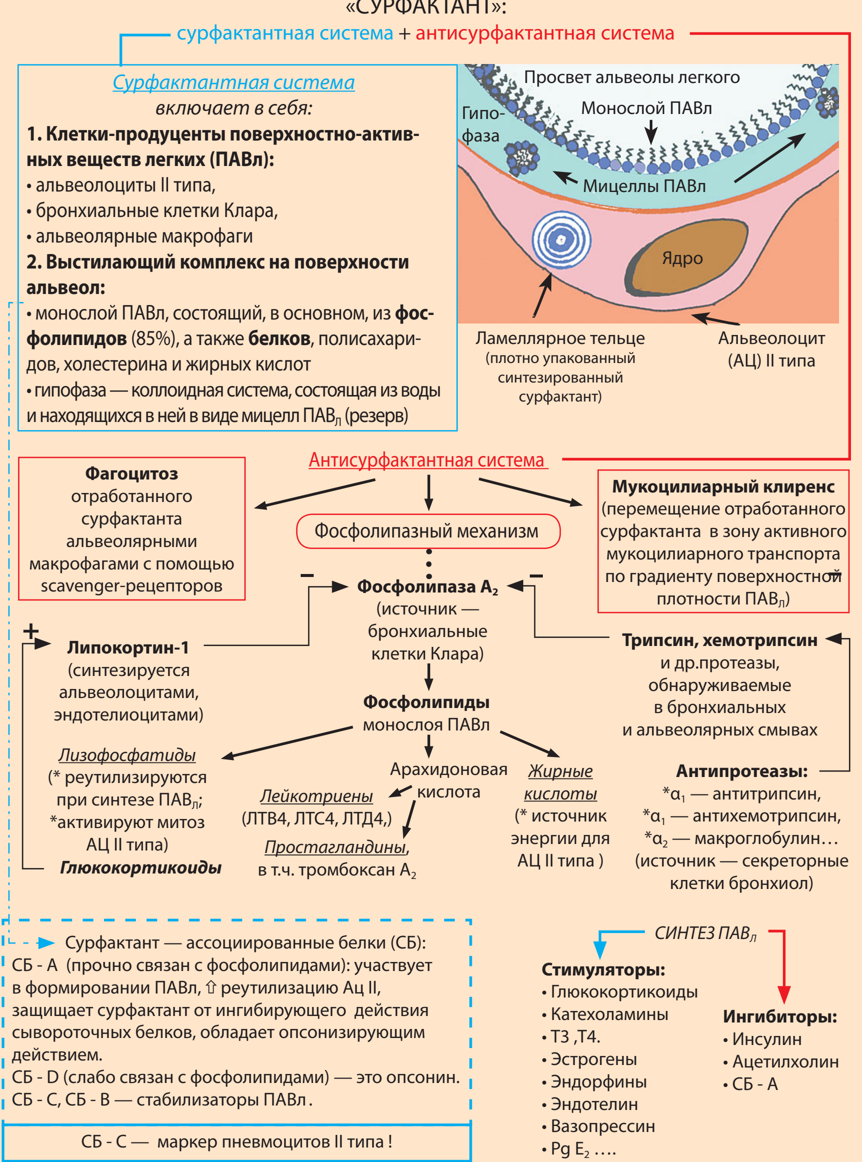
⇧ Уровень гомоцистеина в крови

⇩

⇧ Риск тромбоза, атеросклероза, ИБС

Сурфактант и синдром острого повреждения легких

Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) — это полиэтиологическая форма патологии системы внешнего дыхания, проявляющаяся в развитии тяжелой дыхательной недостаточности вследствие поражения альвеоло-капиллярных мембран.Ключевую патогенетическую роль в развитии СОПЛ играет недостаточность сурфактанта легких



Синдром острого повреждения легких. Острый респираторный дистресс-синдром

Синдром острого повреждения легких [СОПЛ] (син.: *«респираторный дистресс-синдром», «шоковое легкое»,«синдром гиалиновых мембран» «постперфузионное легкое», «посттравматическое легочное повреждение»*, является постоянным спутником любой острой хирургической и соматической патологии и во многом определяет течение и исходы экстремальных состояний организма.

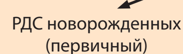
📖 Частота СОПЛ
(по России , в среднем):
✞ у 15 % больных с острой хирургической или соматической патологией !
✞ 23 случая в год на 1000 больных в реанимационных отделениях !

Критерии СОПЛ
(*Американо-Европейская согласительная комиссия по СОПЛ*):

1. Острое развитие.
2. Гипоксемия. Индекс оксигенации < 300 мм рт. ст.
3. Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) <18 мм рт. ст.
4. Билатеральная инфильтрация легких на рентгенограмме грудной клетки.

Респираторный дистресс-синдром (РДС)
/ наиболее тяжелый вариант
синдрома острого повреждения легких /
Индекс оксигенации < 200 мм рт. ст. !

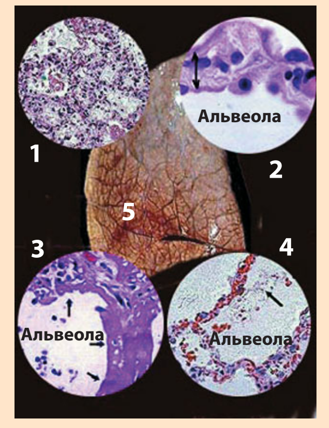
📖 **Индекс оксигенации = p_aO_2 / FiO_2**
(в N не ниже 360–400 мм рт. ст.), где **p_aO_2** — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; **FiO_2** — фракция O_2 во вдыхаемом воздухе (в N = 0,2).



РДС новорожденных (первичный) — РДС взрослых (вторичный)

Причины РДСВ

- Шоковые состояния.
- ДВС-синдром.
- Диффузные легочные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые…)
- Травмы грудной клетки (контузии легких).
- Обширные хирургические вмешательства.
- Постреанимационная болезнь.
- Аспирация воды, желудочного содержимого.
- Ингаляционный наркоз (например, фторотановый).
- Неадекватная ИВЛ.
- Кислородотерапия.
- Массивная гемотрансфузия.
- Передозировка ряда лекарств (напр. метадона, морфина, барбитуратов, некоторых кардиоваскулярных медикаментов)…



Макро– и микроскопическая картина легкого при РДС:
1 — гетерогенность нарушений: утолщение и распад альвеолокапиллярных мембран, спадение и перерастяжение альвеол;повышение проницаемости мембран (в просвете альвеол — эритроциты, фибрин); **2** — интерстициальный отек; **3** — гиалиновые мембраны (выстилка из белков и некротизированных пневмоцитов; **4** — альвеолярный отек (по стрелке - некротические массы, **5** — множественные подплевральные кровоизлияния («влажное легкое»).

Стадии развития РДСВ

I стадия
(*конец первых – начало вторых суток*)

- Начальные признаки гипоксии (эйфория, тахикардия,тахипноэ);
- На рентгенограмме — усиление легочного рисунка, мелкоочаговые тени.

При правильном лечении летальность близка к нулю!

II стадия
(*начинается на 2–3 сутки*)

- Выраженная одышка
- Ослабленное дыхание (аускультативно)
- На рентгенограмме: выраженные очаговые тени, иногда сливного характера.

Летальность — до 40%

III стадия
(*развивается на 4–5 сутки*)

- Спутанное сознание
- На рентгенограмме: снижение прозрачности легочных полей.
- Перевод больных на ИВЛ.

IV стадия — терминальная
Летальность — до 100%

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный Дистресс-Синдром Взрослых (**РДСВ**), франц. — Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (**SDRA**) ; англ. — Acute Respiratory Distress Syndrome (**ARDS**)

Дефицит «сурфактанта» ⇨ I + II + III + IV:

I. Альвеолярная гиповентиляция

А. Рестриктивный компонент

[⇩ поверхностного натяжения (ПН) выстилающего слоя альвеол ⇨ ⇧ эластического сопротивления дыханию ⇨ спадение альвеол (ателектазирование) ⇨ перекачка воздуха из коллабированных альвеол в смежные альвеолы, их перерастяжение = нарушение стабильности альвеолярного пространства ⇨ ⇩ альвеолярной вентиляции + риск развития синдрома «утечки воздуха»,т. е. баро/волюмотравмы легких в условиях проведения ИВЛ].

Б. Обструктивый компонент

[⇩ продольного градиента поверхностно-активных веществ(ПАВ) ⇨ нарушение санации дыхательных путей (ДП), т.е.перемещения слизи, отмершего эпителия, микробных клеток в зону мукоцилиарного транспорта ⇨ закупорка ДП ⇨ ⇧ неэластического сопротивления дыханию ⇨ гиповентиляция + риск инфицирования легких].

[⇩ ПН выстилки нижних ДП (начиная с 17 генерации) ⇨ их спадение ⇨ ⇧ неэластического сопротивления дыханию ⇨ активный выдох ⇨ повышение транспульмонального давления ⇨ компрессия нижних ДП ⇨ гиповентиляция легких

[бронхиолоспазм вследствие действия лейкотриенов (C_4, D_4) — продуктов деградации сурфактантных фосфолипидов].

В. Нарушение регуляции дыхания

[изменения легочного гистерезиса ⇨ частое поверхностное (малоэффективное) дыхание].

II .Снижение «диффузии легких»

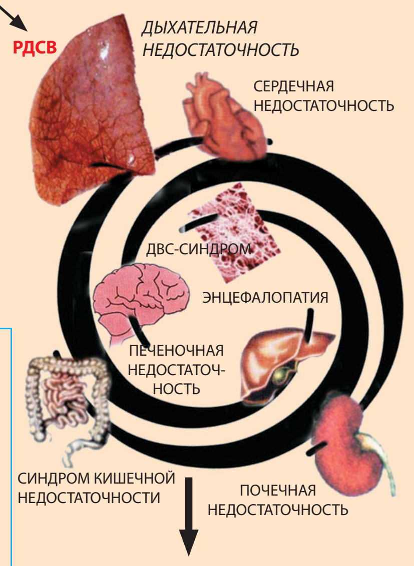
[⇩ ПН выстилки альвеол, накопление биологичемски-активных веществ ⇨ ⇧ проницаемости мембран ⇨ «засасывание» жидкой части крови в интерстиций ⇨ интерстициальный отек, формирование гиалиновых мембран]

III . Нарушения легочной перфузии

[спаз сосудов легочной артерии при ⇩ P_AO_2 (рефлекс Эйлера–Лильестранда); ⇧ синтеза проагрегантов из деградированного сурфакта (тромбоксан A_2 , PgE_2, PgF_2) ⇨ микротромбоз легочных сосудов; ⇧ шунтирования кровотока]

IV. Нарушения регионарных вентиляционно – перфузионных отношений

[результат дестабилизации альвеол и расстройств микроциркуляции]



Принципы респираторной поддержки при РДСВ

I. « Безопасная ИВЛ »

- Ограниченный ДО (*макс. объем вдоха — не больше 5 мл/кг !*)
- Ограниченное давление (макс. — не более 35 см H_2O !)
- Ограниченная частота дыхания и скорость пикового инспираторного потока
- «Синхронизация» естественного дыхания и ИВЛ с помощью седативных средств и миорелаксантов (*а не гипервентиляцией !*)
- Применение (в тяжелых случаях) ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) [*до 6–8 см H_2O !*]

II. «Безопасная гипоксия»

- PaO_2 — не ниже 55 мм рт. ст.; S_aO_2 — не ниже 90%

III. «Допустимая гиперкапния»

- Постепенное увеличение P_aO_2 до 60–70 мм рт. ст.

Сурфактант-терапия (лечение «выбора» при РДСВ):
болюсное эндобронхиальное введение различных сурфактантов: **природных** (выделенных из амниотической жидкости плода или легких крупного рогатого скота); **модифицированных природных**, **синтетических** (без белков).

Респираторный дистресс — синдром новорожденных(РДСН)

РДСН вследствие высокой частоты его развития и тяжелых последствий занимает особое место среди врожденных и генетически детерминированных форм патологии новорожденных детей. В патогенезе острой дыхательной недостаточности, составляющей основу РДСН,ведущая роль принадлежит первичному дефициту «сурфактанта» — дисбалансу между сурфактантной и антисурфактантной системами легких.

📖 Синтез сурфактанта начинается с 20–24 нед., а его полное созревание происходит к 35–36 нед. внутриутробного развития плода. В родовом периоде интенсивный выброс сурфактанта обеспечивает первый вдох новорожденного.



Эмбрион 6 мес. (коллекция J.Escalier)

📖 Причины снижения синтеза сурфактанта:хроническая внутриутробная гипоксия, сахарный диабет беременной, острая асфиксия плода, кровопотеря при родах, гиперинсулинемия, инфекции, вызванные, прежде всего, грамотрицательными микроорганизмами, микоплазмой, вирусами. Важным предрасполагающим фактором к развитию РДСН является незрелость легкого недоношенного ребенка.

Масса тела, кг | Должный дыхательный объем, мл | Число дыханий в 1 мин

3, 4, 5, 6 | 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45 | 50, 45, 40, 35, 30, 25

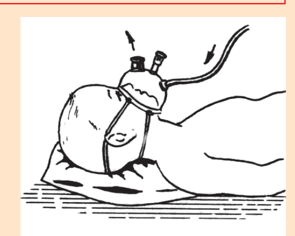
Номограмма Satter, Dudsiak для определения параметров ИВЛ новорожденных

Стадии РДСН

I стадия — образование участков гиповентиляции легких и рассеянных ателектазов вследствие первичного дефицита «сурфакта»

II стадия — повреждение эндотелия легочных капилляров вследствие прогрессирования дыхательной гипоксии и ацидоза ⇨ ⇧ проницаемость альвеоло-капиллярных мембран ⇨ пропотевание жидкой части крови в просвет альвеол («отечно-геморрагический синдром легких»)

III стадия — формирование т.наз.гиалиновых мембран из белков плазмы крови и некротизированного альвеолярного эпителия.Ателектазы и гиалиновые мембраны приводят к образованию альвеолярно-капиллярного блока(значительному снижению или прекращение диффузионного потока O_2 и CO_2 через альвеоло-капиллярные мембраны).



Нормализация газового состава крови может быть достигнута искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оксигенотерапией

📖 Частота развития РДСН зависит от степени недонашивания и составляет в среднем 60% у детей, родившихся при сроке беременности менее 28 нед, 15–20% — при сроке 32–36 нед и 5% — при сроке 37 нед и более. При рациональном выхаживании таких детей **летальность приближается к 10%.**

Неблагоприятные исходы РДСН

Бронхолегочная дисплазия (БД)

Это вариант хронической обструктивной болезни детей раннего и дошкольного возраста, сопровождающейся необратимым нарушением проходимости дыхательных путей. Являясь следствием РДСН, а также вынужденного длительного применения ИВЛ, интенсивной оксигено-терапии, БД представляет серьезную проблему современной медицины вследствие своей тяжести, большой распространенности и недостаточного знакомства врачей с данной формой патологии.

Смерть новорожденного

Патогенное действие гипероксигенации при РДСН

Гипероксигенация (использование кислорода в больших концентрациях или при высоком барометрическом давлении), проводимая с профилактической или лечебной целью при РДСН, нередко оказывает патогенное действие на организм, выражающееся, чаще всего, в развитии **оксидативного стресса** (острая форма расстройств) и **ретинопатии недоношенных** (хроническая форма расстройств).

Ретинопатия недоношенных
(син. «ретролентальная фиброплазия», « захрусталиковая фиброплазия) — тяжелое поражение сетчатки, детерминированное вынужденным длительным (несколько дней – недели) использованием оксигенотерапии (не менее 40% O_2 в газовой смеси) для обеспечения жизнедеятельности преждевременно родившихся детей (часто, с проявлениями респираторного дистресс-синдрома).

Факторы риска:
1. Преждевременные роды (≤ 30 нед.);
2. Низкий вес новорожденного (≤ 1,5 кг);

🕮 Норма: **«Физиологическая» ГИПОКСИЯ** плода/новорожденного ⇨ Стимуляция синтеза **факторов роста** нервными волокнами ретины ⇨ **ВАЗОГЕНЕЗ** (рост и развитие функционально полноценных сосудов сетчатки)

Патогенез ретинопатии

I этап
Оксигенотерапия недоношенного ребенка
⇩
Устранение гипоксического стимула продукции факторов роста
⇩
Прекращение вазогенеза
⇩
Недостаточная сосудистая обеспеченность сетчатки
(в основном, ее периферии).
[В условиях гипероксии данный недостаток не проявляется]



II этап
Отмена оксигенотерапии
⇩
Ишемия по периферии сетчатки (последствие прекращения вазогенеза)
⇩
«Компенсаторное» включение
АНГИОГЕНЕЗА
(неконтролируемой неоваскуляризации сетчатки с образованием функционально неполноценных сосудов из ранее сформированных сосудов) с последующей пролиферацией соединительной ткани

Врастающие в стекловидное тело сосуды и волокна соединительной ткани «отдирают» сетчатку (**отслойка сетчатки**) и вызывают помутнение стекловидного тела = **ретинопатия недоношенных** (развивается в 30–60% случаев)

Оксидативный стресс-расстройства, детерминированные острым токсическим действием кислорода

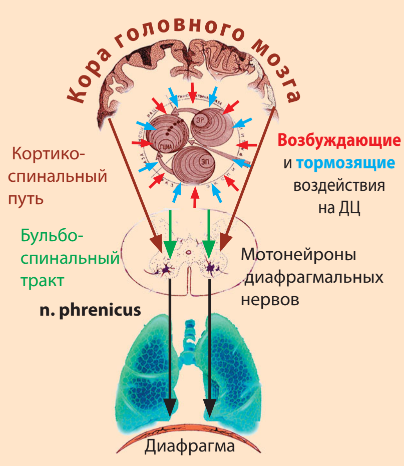
Нарушения функции ЦНС
(в условия дыхания «чистым» O_2 при Рбар ≥2 атм):
Дисбаланс тормозных и возбуждающих нейромедиаторов (⇩ ГАМК) ⇨ генерализованные судороги ⇨
⇨ истощение нейромедиаторного аппарата ⇨
⇨ «постсудорожная» кома с последующим постепенным восстановлением функции ЦНС (необратимые повреждения нейронов отсутствуют)

Респираторный дистресс-синдром
(дыхание газовой смесью, где O_2 ≥ 60% при Рбар – N) вследствие: 1) повреждения сурфактанта; 2) физического эффекта вдыхания «чистого» O_2: ⇧ диффузия O_2 кровь ⇨ ⇩ Рбар в дыхательных путях и альвеолах ⇨ «засасывание» в них жидкости и форменных элементов крови…
(*с участием Е.Б. Тезикова*)

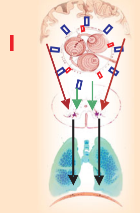
Нарушения регуляции дыхания

Исходные положения:

1. Продолговатый мозг имеет все необходимое для дыхательного ритмогенеза.
2. Дыхательный центр (ДЦ), располагаясь на «перекрестке» нисходящих и восходящих нервных потоков, постоянно подвергается возбуждающим и тормозящим нервным воздействиям.
3. Ритмогенез возможен при условии, что «алгебраическая» сумма нервных потоков, устремленных к ДЦ, имеет положительное значение и превышает некий пороговый уровень.
4. Ритмическая афферентация с рецепторов растяжения легких (вагусный контроль) и грудной клетки не является ритмообразующей: эта афферентация лишь обеспечивает модуляцию дыхательного ритмогенеза.

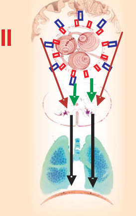


Дефицит возбуждающей афферентации
(асфиксия новорожденных, наркоз, синдром Пиквика)



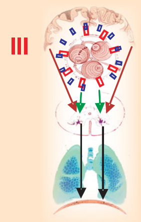
Гипопноэ = ($\downarrow V_A$), апноэ
(от греч. pnoē — дыхание)

Избыток возбуждающей афферентации
(стресс, истерия, термический ожог кожи…)



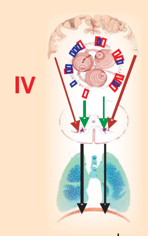
Частое, поверхностное дыхание $\rightarrow(\downarrow V_A)$

Избыток тормозной афферентации
(травма, воспаление плевры, межреберная невралгия, тригемино-вагусный рефлекс с верхних дыхательных путей)



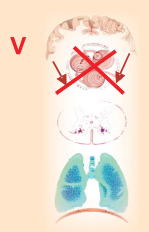
Гипопноэ = ($\downarrow V_A$), апноэ

Хаотическая афферентация
(«вегетативные бури»: инфаркт миокарда, обширные ожоги, интоксикации)



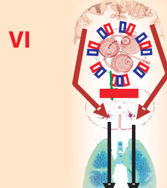
Диспноэ $\rightarrow(\downarrow V_A)$

Непосредственное поражение ДЦ
(опухоли, кровоизлияния, отек, охлаждение, гипоксическая альтерация мозга; интоксикации)



Апноэ

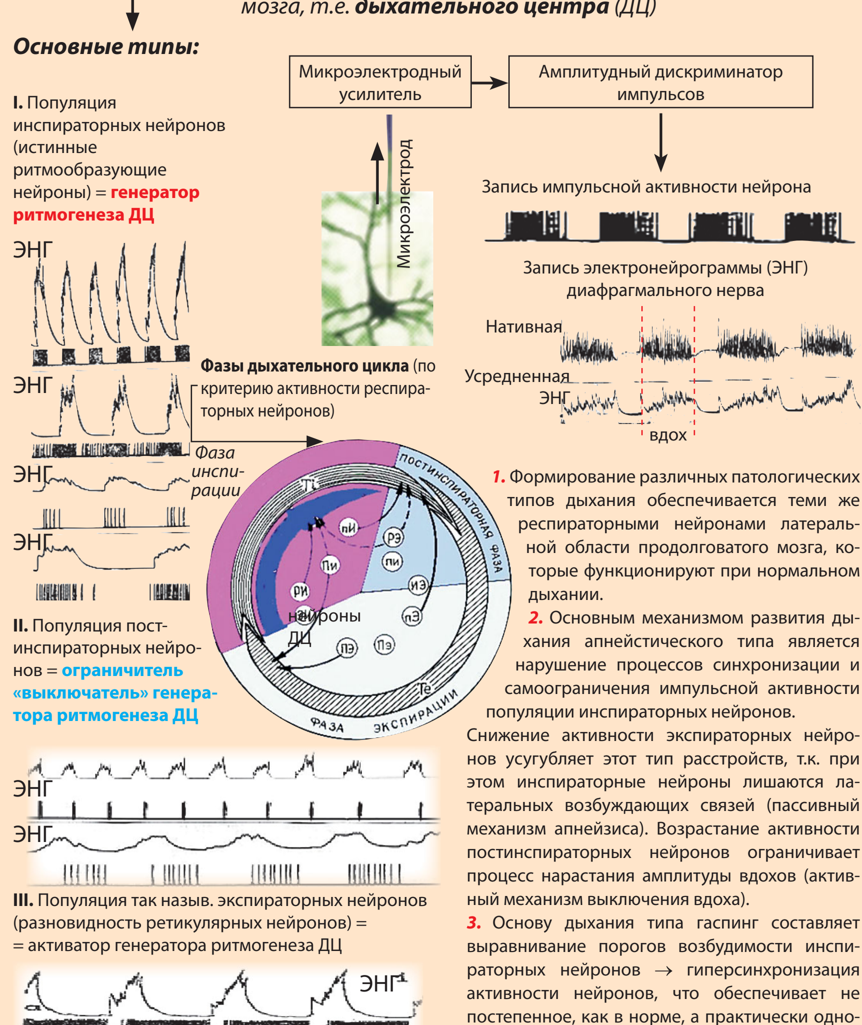
Поражение бульбоспинального тракта
(синдром проклятия Ундины — нарушение автоматической регуляции дыхания: травмы, кровоизлияния, сирингомиелия)



Прекращение автоматического (непроизвольного) дыхания; сохранение произвольного (коркового) дыхания

Нейрогенные механизмы патологических форм дыхания

Респираторные нейроны *латеральной области продолговатого мозга, т.е.* ***дыхательного центра*** *(ДЦ)*



1. Формирование различных патологических типов дыхания обеспечивается теми же респираторными нейронами латеральной области продолговатого мозга, которые функционируют при нормальном дыхании.

2. Основным механизмом развития дыхания апнейстического типа является нарушение процессов синхронизации и самоограничения импульсной активности популяции инспираторных нейронов. Снижение активности экспираторных нейронов усугубляет этот тип расстройств, т.к. при этом инспираторные нейроны лишаются латеральных возбуждающих связей (пассивный механизм апнейзиса). Возрастание активности постинспираторных нейронов ограничивает процесс нарастания амплитуды вдохов (активный механизм выключения вдоха).

3. Основу дыхания типа гаспинг составляет выравнивание порогов возбудимости инспираторных нейронов → гиперсинхронизация активности нейронов, что обеспечивает не постепенное, как в норме, а практически одновременное «резонансное» вовлечение в процесс возбуждения популяции инспираторных нейронов.

4. При формировании различных переходных форм дыхания (эупноэ–гасп, апнейзис–гасп и др.) попеременно функционируют оба основных (см. п. 2,3) механизма генерации дыхательного ритма.

Эупноэ

Апнейзис + гасп

Апнейзис

Гаспинг

Гипертоническая болезнь (общие сведения)

***Системное артериальное давление* (АД) = f (МОС × ПС)**, где МОС (минутный объем сердца) = f (Ударный объем сердца × Частота/ритм/сила сокращений сердца × Объем циркулирующей крови); ПС (периферическое сопротивление кровотоку) = f (Диаметр [тонус] резистивных сосудов × × Реологические свойства крови)

Диагноз «гипертоническая болезнь» (ГБ) может быть поставлен лишь после исключения основных форм симптоматических артериальных гипертензий — *метод «негативной диагностики»*.

Основные «факторы риска» ГБ:

- Наследственная предрасположенность (семейный анамнез — ранние формы сердечно-сосуд. болезней)
- Острые/хронические эмоциональные напряжения (стрессы), ведущие к срыву ВНД (неврозы)
- Мужской пол; менопауза у женщин
- Гиперхолестеринемия (уровень холестерина — выше 6,5 ммоль/л)
- Табакокурение

Дополнительные факторы риска:

- Гиподинамия (сидячий образ жизни)
- Избыточная масса тела (ожирение)
- Географический район проживания
- Сахарный диабет
- Дислипопротеинемии (⇧ЛПНП, ⇩ЛПВП)
- Дефицит эстрогенов

1. ⇩Массу тела (⇩ общее потребление жиров, активный образ жизни).
2. Заменить в питании животные жиры растительными.
3. ⇧Потребление клетчатки и сложных углеводов (овощей, фруктов...).
4. ⇩Потребление продуктов, богатых холестерином.
5. ⇩ Потребление NaCl.
6. Отказаться от табакокурения.
7. Отказаться от алкоголя.

(7 золотых правил!) Европейская ассоциация экспертов

Факторы «антириска» ГБ:

АД (категории, уровни)	АД мм рт. ст	
	сист.	диаст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокая норма	130–139	85–89
I степень ГБ	140–159	90–99
II степень ГБ	160–179	100–109
III степень ГБ	>180	>110

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

(виды гипертензий, стадии ГБ):

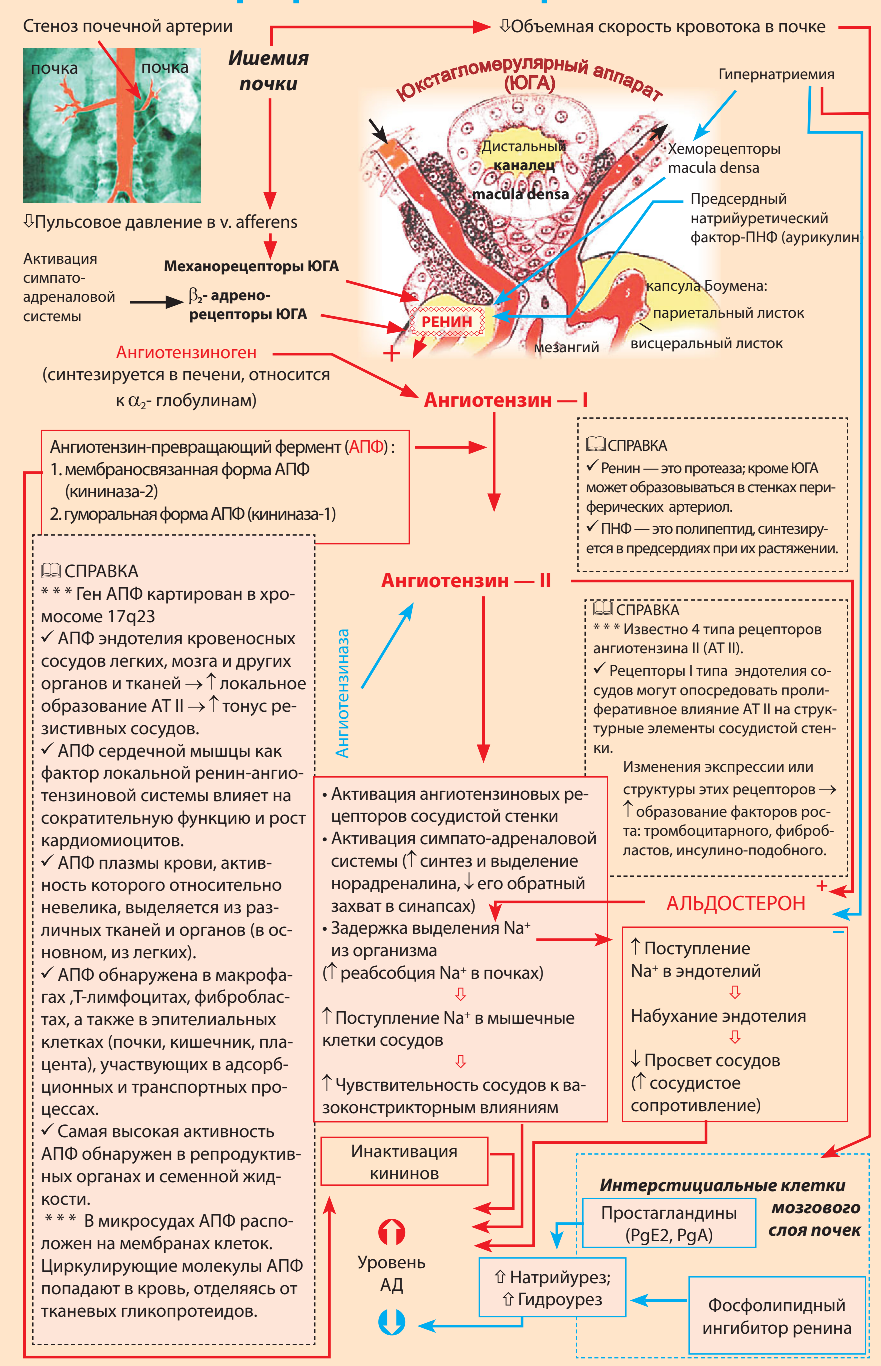
N МОС

N ПС

I стадия ГБ (транзиторная)	II стадия ГБ (стабильная)	III стадия ГБ (склеротическая)
• ***Гиперкинетическая*** (гипертензия «выброса», объемзависимая)	• ***Эукинетическая*** (гипертензия «сопротивления», вазоконстрикторного типа ренинзависимая)	• ***Гипокинетическая*** («обезглавленная» гипертензия сопротивления)
Нейрогуморальная регуляция (вазомоторный компонент) сосудистого тонуса не нарушена: сосуды реагируют адекватно (расширяются) на первичное повышение МОС	Появление и нарастание расстройств нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса (⇩ удельный вес вазомоторного компонента; смещение регуляции к базальному компоненту): неадекватная реакция сосудов [спазм] на ⇧ МОС ⇨ ⇧ нагрузка на сердце)	Постепенное снижение МОС (перегрузочная форма сердечной недостаточности) ⇨ декомпенсация сердечной деятельности на фоне развивающегося атеросклеротического поражения периферических сосудов

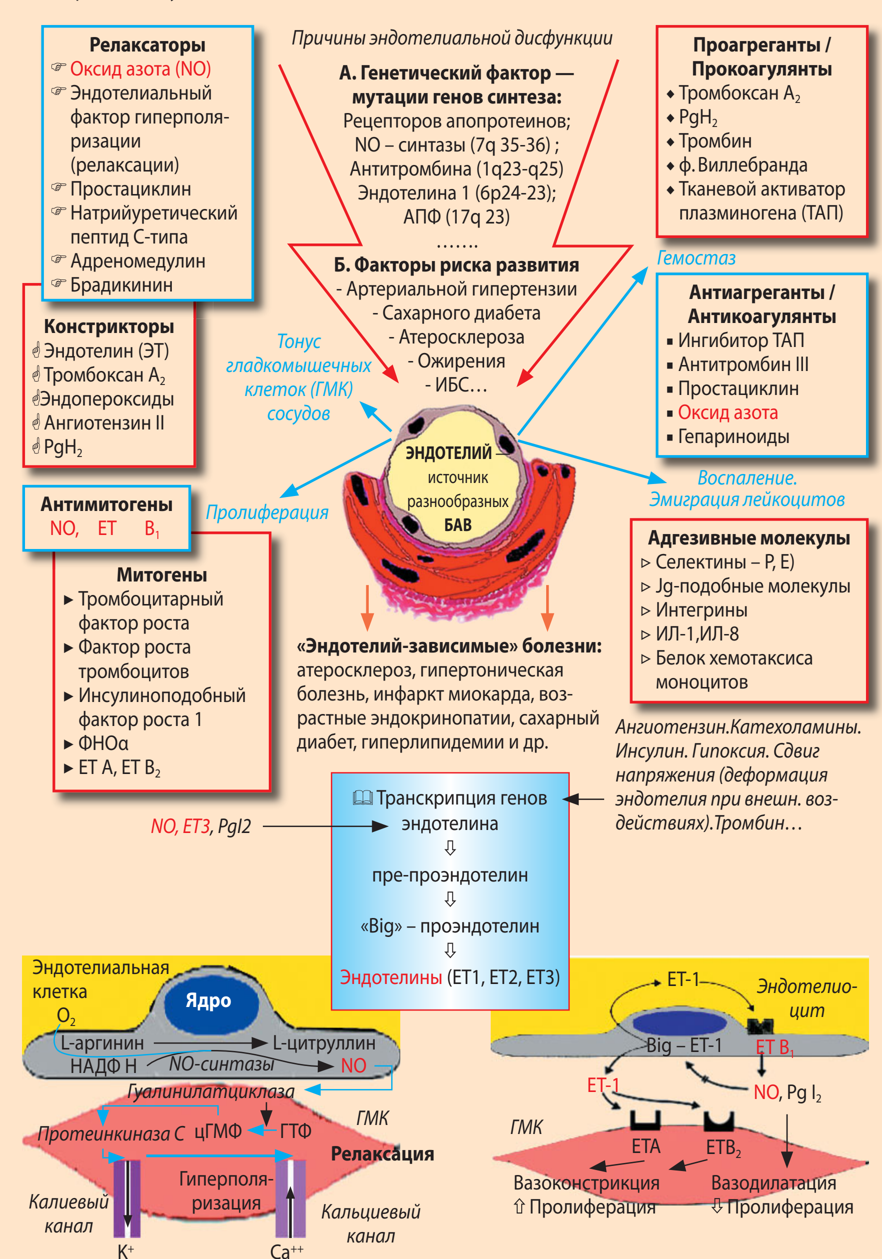
Осложнения ГБ: атеросклероз, ИБС (в т. ч. инфаркт миокарда), инсульт, ретинопатия, хроническая почечная недостаточность…

«Почечный фактор» в патогенезе артериальной гипертензии



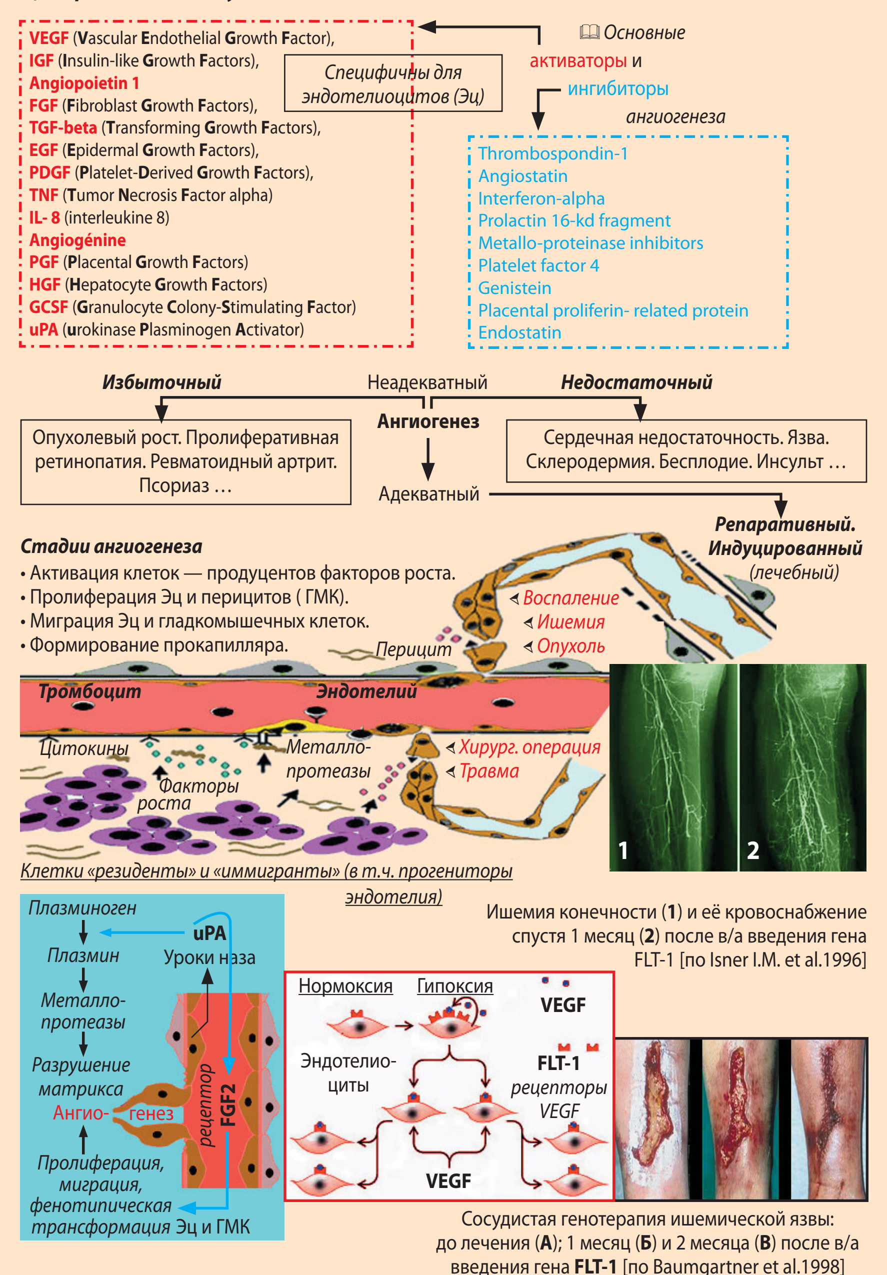
Эндотелиальная дисфункция

«Эндотелиальная дисфункция» [*патогенетически значимое изменение функциональной активности эндотелиальных клеток*] — относительно новое понятие в медицине, появившееся в связи с выявлением чрезвычайно важной роли «эндотелиального фактора» в инициации и развитии самых разных форм патологии включая, прежде всего, заболевания сердечно-сосудистой системы.



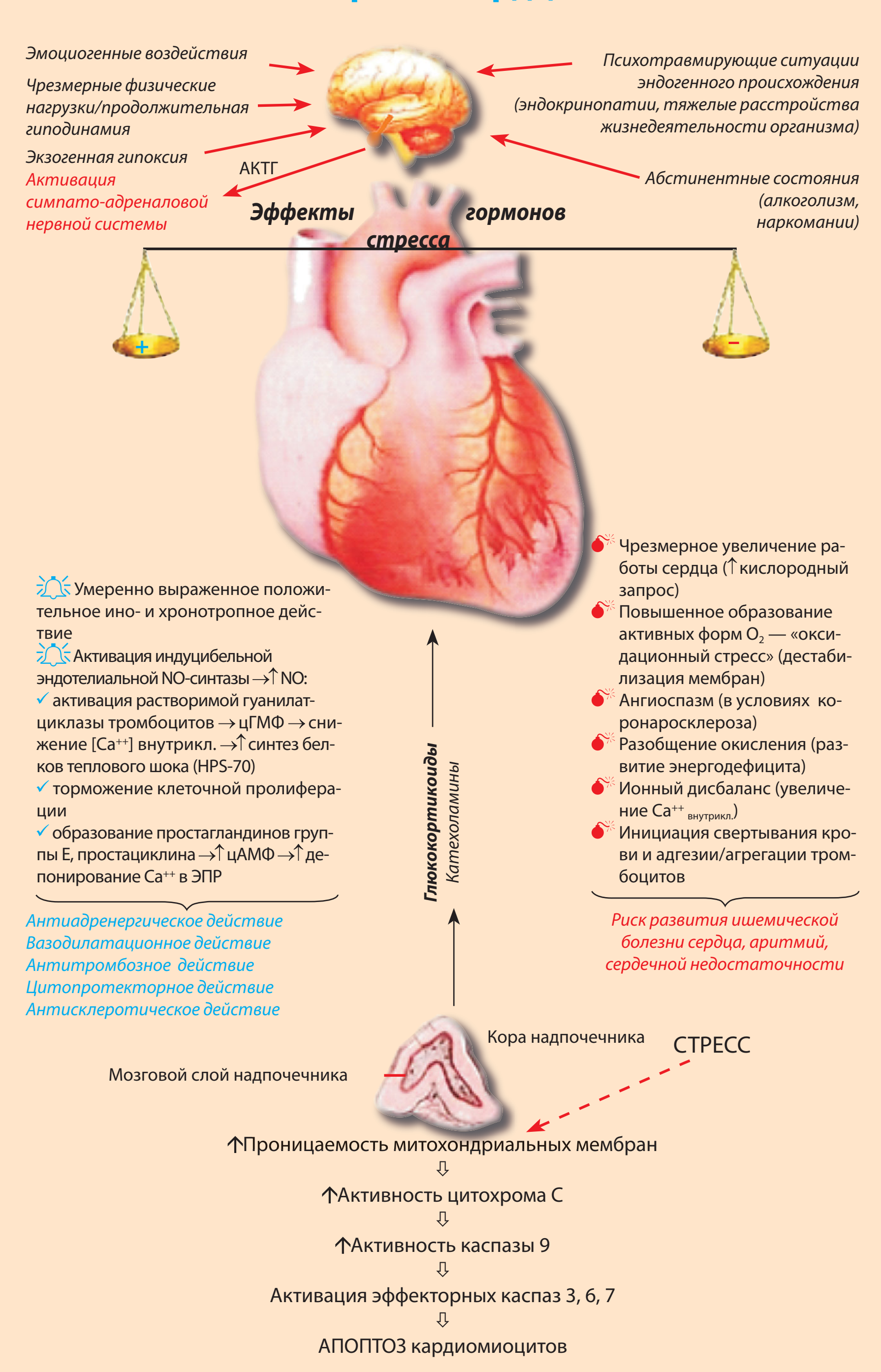
Эндотелиальная дисфункция

Ангиогенез *— типовой патологический процесс, характеризующийся неоваскуляризацией органов и тканей в условиях их повреждения. В отличие от вазогенеза (васкулогенеза) — процесса формирования сосудов из мезенхиальных стволовых клеток (гемангиобластов), основу ангиогенеза составляет* ***новообразование сосудов (de novo) из предсуществующих кровеносных сосудов.***



Сосудистая генотерапия ишемической язвы: до лечения (**А**); 1 месяц (**Б**) и 2 месяца (**В**) после в/а введения гена **FLT-1** [по Baumgartner et al.1998]

Стресс и сердце



Абсолютная коронарная недостаточность (АКН)

АКН-типовая форма нарушения сердечной деятельности, возникающая вследствие уменьшения минутного объема венечного кровотока
(↓ приток кислорода и питательных веществ)

Причины АКН

I. **Уменьшение притока крови** к интактному сердцу с нормальными коронарными сосудами:
- Гиповолемические состояния (тяжелая кровопотеря, общая гипогидратация;
- Значительная артериальная гипотензия…

II. **Уменьшение кровенаполнения** интактных коронарных сосудов:
- ↓Диастолическое давление в аорте (аортальная недостаточность…);
- Тяжелые формы сердечных аритмий →↓длительность и периодичность кровенаполнения

III. ↑ Сопротивление коронарному кровотоку

- Гемоконцентрация (полицитемия, дегидратация)

Коронарный ангиоспазм (развивается в условиях атеросклеротического поражения венечных сосудов при стрессе, физической нагрузке)

Обтурация/облитерация венечных сосудов (атеросклероз, тромбоз, эмболия)

Компрессия венечных сосудов при:
✓ ↑Напряжения стенки миокарда в условиях повышения конечного внутриполостного диастолического давления;
✓ Осмотическом набухании кардиомиоцитов в условиях увеличения внутриклеточного $[Na^+]$
✓ Рубцевании миокарда.

Патогенетическая основа коронароспазма — патологический (выраженный, продолжительный) спазм магистрального коронар-ного сосуда вследствие повышения чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к вазоконстрикторным воздействиям.

α-адренорецепторы магистральных сосудов

β_2 -адренорецепторы мелких сосудов

β_1-адренорецепторы (миокардиальные)

В норме коронарный кровоток регулируется, в основном, метаболическими запросами миокарда, а симпатическая нервная система оказывает лишь незначительное влияние на кровоснабжение миокарда — **примат базального компонента сосудистого тонуса!**

Основные механизмы ангиоспазма:

1. ↓Активность Na^+, K^+-АТФ-азы при дефиците АТФ.
2. ↓Соотношение простациклин/тромбоксан A_2.
3. Задержка выхода Ca^{++}из миофиламентов.
4. ↓Реактивность α-адренорецепторов.

«Ишемические синдромы»

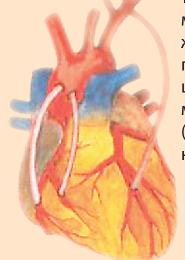
АКН (коронарогенная форма) ⇒

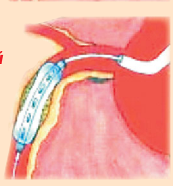
Станинг («оглушенность» миокарда). «Оглушение» — это обратимое изменение миокарда, наступающее после кратковременной ишемии и характеризующееся отсроченным (от часов до дней) восстановлением функции сердца после нормализации кровотока (син. ***постишемическая дисфункция миокарда***).

Некроз (очаговый необратимое повреждение миокарда).

Гибернация *миокарда* (гибернированный, т.е. «спящий» участок миокарда представлен кардиомиоцитами, сохранившими свою жизнедеятельность в условиях ишемии ценою снижения сократительной активности. Гибернация возникает при повторяющемся станинге или в условиях персистирующей АКН. Состояние хронической ишемической дисфункции миокарда
(в покое) исчезает (частично или полностью) после восстановления коронарного кровотока.

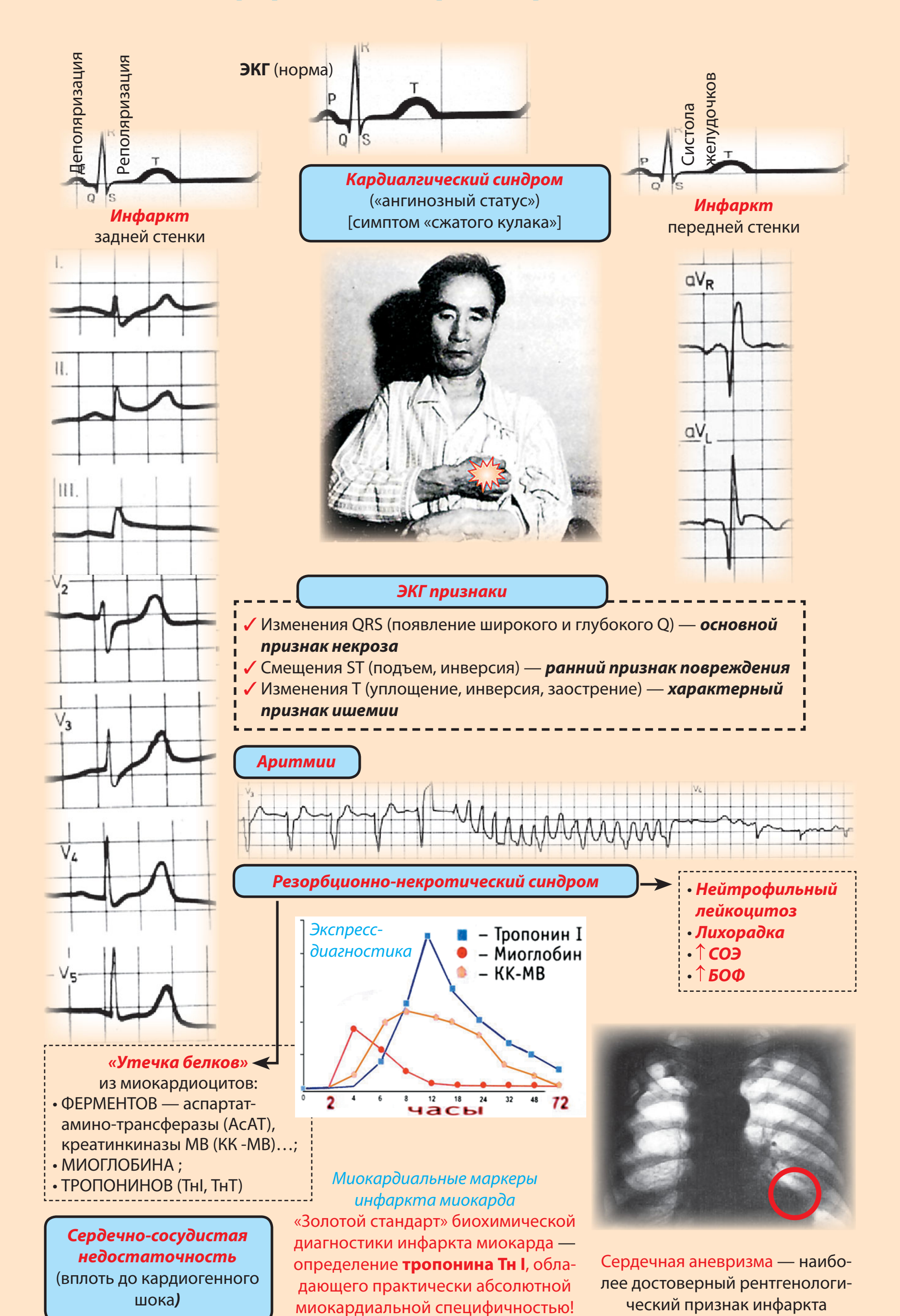
«Золотым стандартом» лечения больных с хронической дисфункцией левого желудочка, обусловленной гибернацией миокарда, является его реваскуляризация


Аорто-коронарное шунтирование



Баллонная ангиопластика коронарной артерии

Инфаркт миокарда (проявления)



Аритмии сердца (общая характеристика)

Деполяризация предсердий

Деполяризация желудочков

Реполяризация желудочков

P Q R S T

Потенциал действия миокардиоцитов

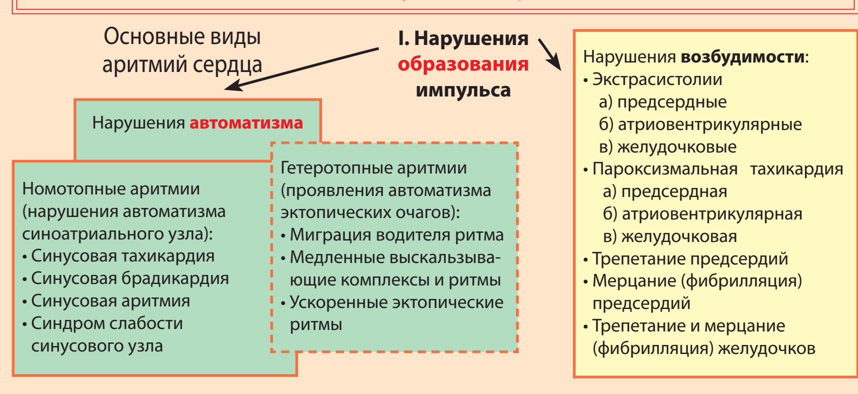
Потенциал действия пейсмекеров

Спонтанная деполяризация
(↑ — пороговый потенциал покоя)

Проводящая система сердца

Схема проводящей системы сердца.
1 — синусовый узел; 2 — передний предсердный тракт; 3 — пучок Бахмана; 4 — средний предсердный тракт; 5 — пучки Кента; 6 — ствол пучка Гиса; 7 — левая ножка; 8 — задняя ветвь; 9 — передняя ветвь; 10 — волокна Пуркинье; 11 — правая ножка; 12 — волокна Мехейма; 13 — пучок Джеймса; 14 — атриовентрикулярный узел; 15 — задний предсердный тракт.

Аритмии сердца — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением координации сокращений между различными участками миокарда или отделами сердца, изменениями частоты и ритмичности сердечных сокращений. Патогенетическую основу аритмий составляют различные изменения основных электрофизиологических свойств сердца: ***автоматизма, возбудимости и проводимости.***



II. Нарушения проведения импульса:

- Синоатриальные блокады
- Внутрипредсердные блокады
- Атривентрикулярные блокады
- Внутрижелудочковые блокады

III. Комбинированные нарушения:

- Атриовентрикулярные диссоциации
- Парасистолия

Аритмии сердца (нарушения автоматизма)

Номотопные аритмии

Норма

Синусовая тахикардия

Синусовая брадикардия

Синусовая аритмия

Ускорение **Замедление**

Спонтанной диастолической деполяризации

Пороговый потенциал покоя

Синдром слабости синусового узла

(у больного коронарный атеросклероз)

Снижение автоматизма синоатриального узла

Гетеротопные аритмии

Миграция суправентрикулярного водителя ритма

Медленные ритмы и выскальзывающие комплексы

Основные причины аритмий:

- Нарушения нейро-гуморальной регуляции сердца (стресс и др.)
- Интоксикации (алкоголь, никотин, побочное действие медикаментов…)
- Миокардиты
- Острая коронарная недостаточность
- Кардиосклероз

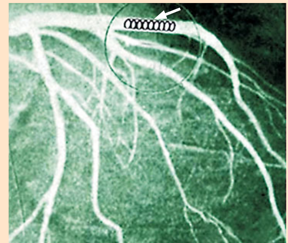
Последствия аритмий:

- Нарушения насосной функции сердца
- Коронарная недостаточность (абсолютная или относительная)
- Нарушения системной гемодинамики
- Субъективные неприятные ощущения (перебои в работе сердца, сердцебиение, чувство замирания, загрудинные боли...)

Коронарограмма (до операции)



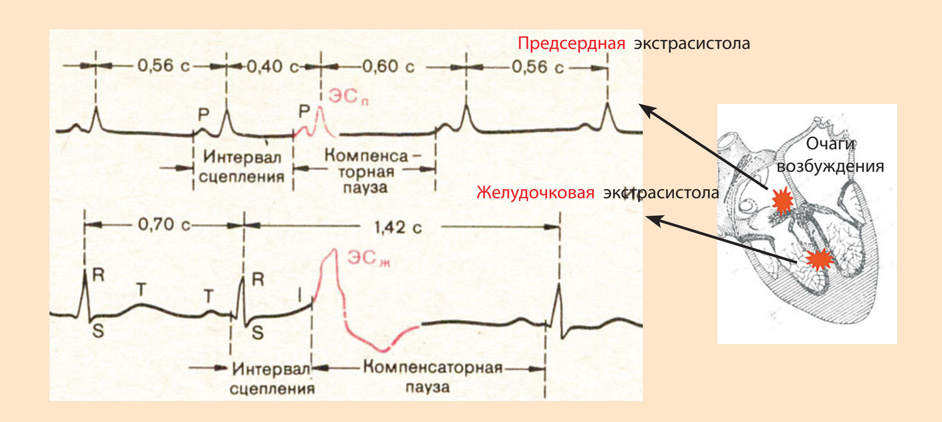
Субтотальный стеноз правой нисходящей артерии



Коронарограмма (после операции)

Восстановление кровотока с помощью трансплантированного металлического протеза (стента)

Аритмии сердца (нарушения возбудимости)

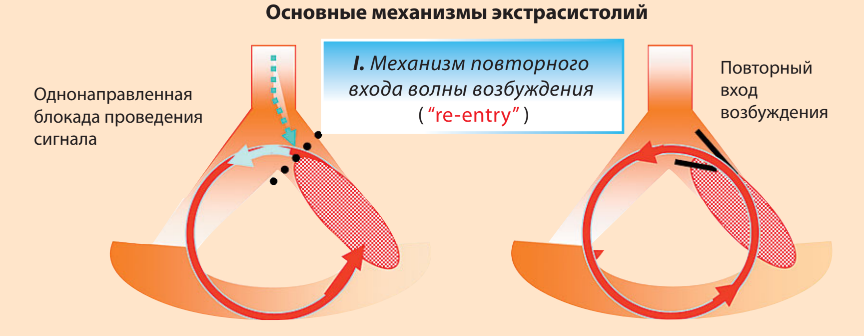




Пароксизмальное трепетание предсердий (зубцы трепетания указаны стрелками)

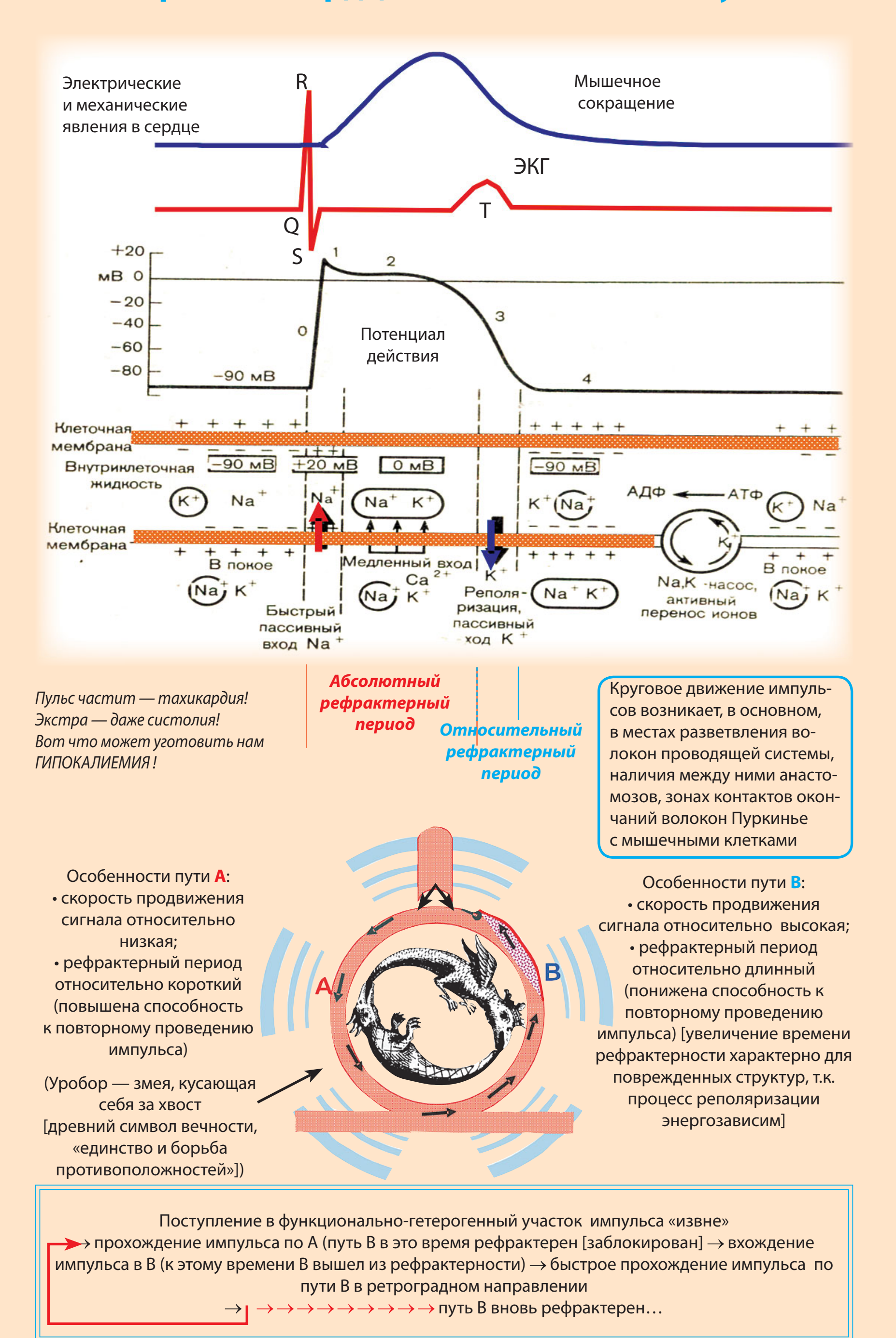
Эпизод фибрилляции желудочков на фоне мерцания предсердий

Основные механизмы экстрасистолий



II. Механизм гетерогенного возбуждения
- асинхронность реполяризации отдельных участков миокарда
- увеличение амплитуды следовых потенциалов

Аритмии сердца. Механизм «re-entry»



Пульс частит — тахикардия!
Экстра — даже систолия!
Вот что может уготовить нам
ГИПОКАЛИЕМИЯ!

Круговое движение импульсов возникает, в основном, в местах разветвления волокон проводящей системы, наличия между ними анастомозов, зонах контактов окончаний волокон Пуркинье с мышечными клетками

Особенности пути **A**:
- скорость продвижения сигнала относительно низкая;
- рефрактерный период относительно короткий (повышена способность к повторному проведению импульса)

(Уробор — змея, кусающая себя за хвост [древний символ вечности, «единство и борьба противоположностей»])

Особенности пути **B**:
- скорость продвижения сигнала относительно высокая;
- рефрактерный период относительно длинный (понижена способность к повторному проведению импульса) [увеличение времени рефрактерности характерно для поврежденных структур, т.к. процесс реполяризации энергозависим]

Поступление в функционально-гетерогенный участок импульса «извне» → прохождение импульса по A (путь B в это время рефрактерен [заблокирован] → вхождение импульса в B (к этому времени B вышел из рефрактерности) → быстрое прохождение импульса по пути B в ретроградном направлении → → → → → → → → → → путь B вновь рефрактерен…

Аритмии (блокады сердца)

Замедление (неполная блокада) или полное прекращение (полная блокада) проведения электрического импульса по какому-либо отделу проводящей системы — это форма патологии сердца, патогенетической основой которой могут быть:

- ✓ изменения величины порогового потенциала
- ✓ изменения величины потенциала действия
- ✓ изменения скорости деполяризации
- ✓ изменения структуры проводящей системы

Причины:

- усиление вагусных влияний на сердце
- воспалительные и дегенеративные процессы в сердце (ревмокардит, инфекционный миокардит, ИБС)
- интоксикации (алкоголь, передозировка сердечных гликозидов, β-адрено-блокаторов; бактериальные токсины)
- выраженная гипертрофия желудочков (пороки сердца, хроническое легочное сердце) и др.

Виды аритмий по локализации блокад:

Внутрипредсердные

Aorta

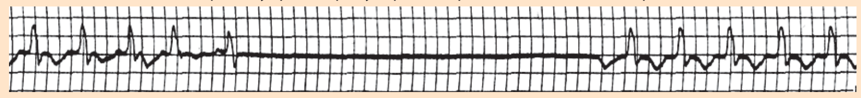
Атриовентрикулярные

Синоатриальные

Внутрижелудочковые

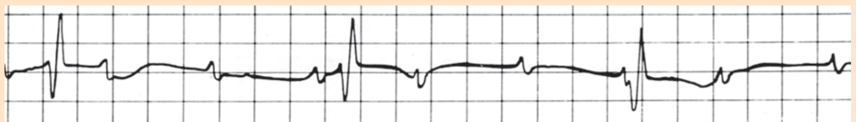
Полная синоатриальная блокада

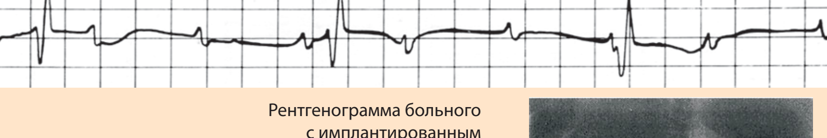
(на фоне суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии)



Полная атриовентрикулярная блокада

(желудочковый ритм 31 уд. /мин., независимые от него зубцы предсердия)



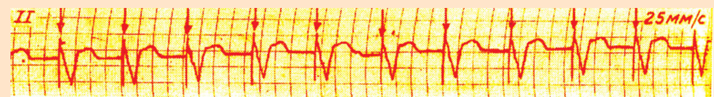


Рентгенограмма больного с имплантированным кардиостимулятором



Кардиостимулятор





«Р-синхронизированная» искусственная желудочковая электростимуляция (нанесение стимулов обозначено стрелками)

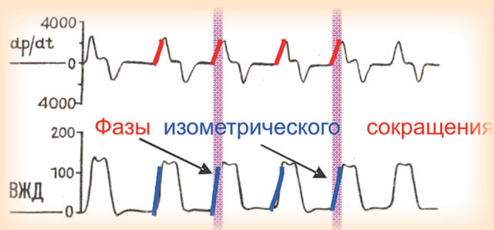
Сердечная недостаточность (общие сведения)

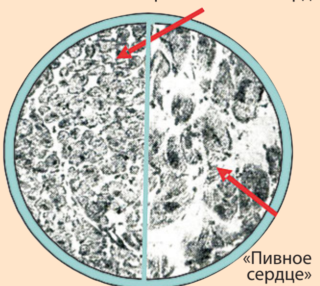
Сердечная недостаточность (СН) — типовая форма патологии сердечно-сосудистой системы, характеризующаяся тем, что насосная функция сердца не обеспечивает адекватный метаболическим потребностям организма уровень центральной гемодинамики [некомпенсированная форма СН] или поддерживает его благодаря реализации предсуществующих и вновь формируемых компенсаторных механизмов миокарда [компенсированная форма СН].

А. Миокардиальная форма
(патогенетическая основа — *снижение сократимости миокарда*, т.е.его способности развивать определенную силу и скорость сокращений без изменения длины волокон) *возникает в условиях развития*

- ИБС
- Миокардитов
- Миокардиодистрофий
- Кардиомиопатий

Внутрижелудочковое давление — ВЖД (мм рт. ст.) и скорость его изменения — **dp/dt (мм рт. ст./с)**
[метод катетеризации полостей сердца]





Мышечные волокна «пивного сердца» утолщены, их ядра намного крупнее, чем в норме. (по Гукасян А.Г.)

Критерий сократимости миокарда:
dp/dt макс.
т.е. максимальная скорость нарастания ВЖД в фазу изометрического (изоволюмического) сокращения

Б. Перегрузочная форма
(патогенетическая основа — *повышение преднагрузки* [↑поступление крови в полости сердца] *или постнагрузки* [↑сопротивление выбросу крови из полостей сердца])



Критерии насосной функции сердца :
- Ударный объем (УО): **УО(мл) = КДО — КСО** (К — конечный, Д — диастол., С — систол., О — объем)
- Минутный объем сердца (МОС): **МОС (л/мин) = УО × ЧСС** (ЧСС — частота серд. сокращений)
- Сердечный индекс (СИ): **СИ (л/мин/м^2) = МОС: Площадь тела**
- Центральное венозное давление — **ЦВД (мм рт.ст.)** /зависит от работы правого сердца/
- Давление заклинивания в легочной артерии — **ДЗЛА (мм рт. ст.)** / зависит от работы левого сердца/
- Среднее артериальное давление — **АД$_{ср}$ (мм рт. ст.)**

Основные показатели центральной гемодинамики

Показатель	Норма	Сердечная недостаточность (хроническая)
ЧСС (уд/мин)	50–80	Как правило, повышена
АДср. (мм рт. ст.)	70–100	Чаще снижено (↑ при гипертоническом сердце)
МОС(л/мин)	6–8	≤4
СИ (л/мин/м^2)	≥3,5	≤2,5
ЦВД (мм рт. ст.)	0–5	≥10
ДЗЛА (мм рт. ст.)	6–12	≥15

Перегрузочная форма сердечной недостаточности



Тетрада (и пентада) Фалло:
- стеноз легочной артерии (1)
- дефект межжелудочковой перегородки (2)
- декстрапозиция аорты (3)
- гипертрофия правого желудочка (4)
- дефект межпредсердной перегородки (5)

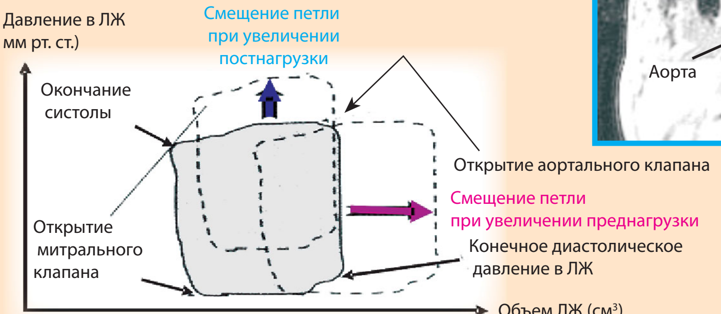
Перегрузка сердца

А. объемом:
- пороки сердца (недостаточность клапанов, врожденное незаращение межжелудочковой перегородки)
- гиперволемия

Б. сопротивлением:
- пороки сердца (стенозы отверстий)
- коарктация аорты
- артериальная гипертензия
- полицитемия

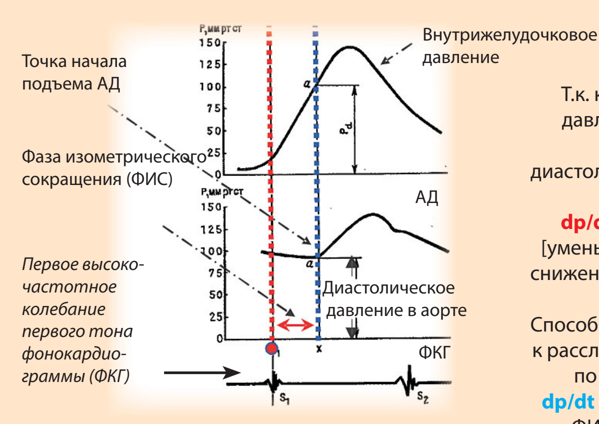
Стеноз перешейка аорты, коарктация аорты

Аорта



Для определения взаимоотношений между объемом левого желудочка (ЛЖ) и давлением в его полости в течение сердечного цикла строятся т. наз. **петли «объем-давление»**, позволяющие проводить объективный анализ изменений гемодинамики и влияния на нее проводимой терапии. **Нормальная петля объем-давление — заштрихована**. Левый нижний угол петли — время открытия митрального клапана (начало диастолического наполнения ЛЖ). Объем ЛЖ постепенно растет, а в конце диастолы увеличивается и давление в его полости; правый нижний угол петли соответствует окончанию диастолы — **это преднагрузка**. Затем начинается систола (период изоволюмического сокращения): давление в ЛЖ резко возрастает (кривая идет вверх) и когда оно превысит давление в аорте, открываются аортальные клапаны (правый верхний угол петли), а кровь начинает поступать в аорту. Сопротивление току крови в момент открытия аортальных клапанов — **это постнагрузка** (постнагрузка — сопротивление опорожнению сердца + напряжение волокон миокарда). Далее кровь поступает в сосуды, объем ЛЖ уменьшается, и сначала медленно, а затем быстро падает давление в его полости. Окончание систолы (левый верхний угол петли) зависит от сократительной способности миокарда (чем лучше сократимость, тем левее будет расположен этот угол и шире петля объем–давление.

Миокардиальная форма сердечной недостаточности



Синхронная регистрация параметров кардиодинамики для расчета показателя сократимости миокарда без катетеризации полостей сердца

Т.к. конечно-изометрическое давление в левом желудочке практически равно диастолическому давлению в аорте **(ДДаорт.)**, то:

dp/dt среднее = $ДД_{аорт}$ /ФИС

[уменьшение этого показателя — снижение сократимости миокарда].

Способность миокарда желудочков к расслаблению возможно оценить по аналогичной методике:

dp/dt среднее = $ДД_{аорт}$ /ФИР, где ФИР — длительность фазы изометрического расслабления.

Механизмы повреждения миокарда:

A. Уменьшение энергообеспечения

1. Снижение продукции энергии при:

- ✓↓ в крови субстратов окисления и O_2
- ✓↓ проникновения в клетки субстратов и O_2
- ✓↓ или блоке ферментов окисления разобщении окисления

2. Снижение транспорта энергии при:

- ✓↓ креатинфосфата
- ✓↓ АТФ-АДФтранслоказы
- ✓↓ креатинфосфокиназы

3. Снижение использования энергии при:

- ✓↓ активности АТФаз

Микроинфаркт миокарда



B. Повреждение мембран:

- ✓ Избытком свободных жирных кислот
- ✓ Активными формами O_2 (↑ПОЛ)
- ✓ Лизосомальными гидролазами

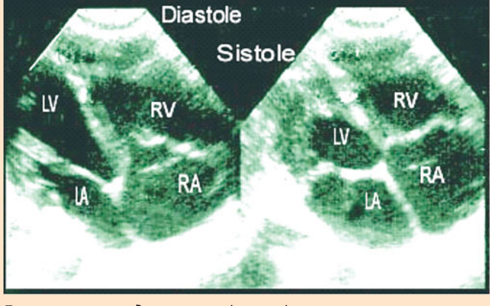
C. Нарушение транспорта и трансмембранного распределения ионов вследствие:

- ✓ Изменения проницаемости мембран
- ✓ Развития энергодефицита
- ✓ Снижения активности ферментов

D. Нарушение нервно-трофической регуляции сердца

Причины повреждения миокарда:

- Коронарная недостаточность
- Общая гипоксия
- Инфекция
- Интоксикации
- Гиподинамия
- Эндокринопатии
- Иммуннопатологические процессы



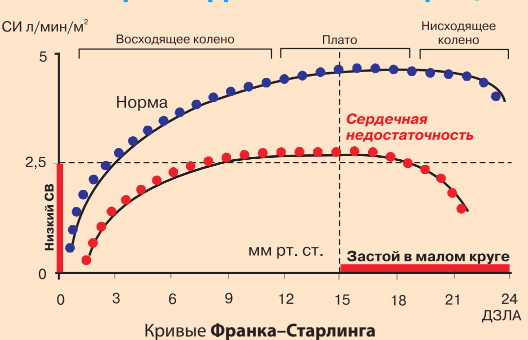
Допплероэхокардиограмма (норма)
(LV — левый желудочек, LA — левое предсердие,
RV — правый желудочек, RA — правое предсердие)

Сердечная недостаточность (механизмы компенсации и декомпенсации)

Механизмы компенсации

- Гетерометрическая компенсация (механизм Франка–Старлинга; включается при ↑ преднагрузки)
- Гомеометрическая компенсация (чем больше постнагрузка, тем больше напряжение миокарда)
- Рефлекс Бейнбриджа с устья полых вен на синусовый узел → тахикардия
- Активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем
- Повышение напряжения стенок периферических венул

- Гипертрофия миокарда
- ↑ Ангиогенез в миокарде
- ↑ Митохондриопоэз и синтез ферментов в миокардиоцитах



Кривые **Франка–Старлинга**

Рост преднагрузки (венозного возврата к сердцу, давления заклинивания легочной артерии-ДЗЛА) вначале сопровождается увеличением СИ (восходящее колено кривой), затем при достижении ДЗЛА уровня 12–15 мм рт. ст. дальнейший рост преднагрузки не сопровождается увеличением СИ (плато кривой). При большем увеличениии преднагрузки СИ начинает снижаться (нисходящее колено кривой). При миокардиальной форме сердечной недостаточности кривая приобретает уплощенный вид с меньшими величинами СИ, чем в условиях сохранения сократительной способности миокарда [критическая величина ДЗЛА = 15 мм рт. ст.; при ее превышении →↑ риск отека легких].

Признаки декомпенсации

- Снижение силы и скорости сердечных сокращений
- Увеличение остаточного систолического объема (неполная систола)
- Увеличение конечного диастолического давления (↓ процессов активного расслабления миокарда)
- Дилатация полостей сердца
- Нарушения системной гемодинамики
- Ухудшение показателей, отражающих пассивные свойства миокарда, из-за увеличения количества соединительной ткани и уплотнения ее структуры (миокард менее растяжим)



Электронно-лучевая томография (на томограмме: отслоившаяся интима аорты → аортальная недостаточность + коронарная недостаточность = сердечная недостаточность)

Механизмы декомпенсации

1. *Сосудистая необеспеченность гипертрофированного миокарда*
   - отставание ангиогенеза от роста массы миокарда (относительное уменьшение количества капилляров в условиях мышечной гипертрофии);
   - сдавление интрамиокардиальных коронарных артерий в диастолу при повышении конечного диастолического давления в полостях сердца;
   - преходящая систолическая компрессия эпикардиальных коронарных артерий мышечными «мостиками»;
   - образование в миокарде околососудистых соединительнотканных муфт.
2. *Большее увеличение массы клеток по сравнению с их поверхностью.*
3. *Относительная недостаточность количества митохондрий на единицу массы миокарда.*
4. *Относительная недостаточность пластических процессов.*
5. *Ионный дисбаланс (накопление в кардиомиоцитах Na^{+} и Ca^{++}, потеря K^{+}).*
6. *Нарушение регуляторного обеспечения функции сердца (функциональная деафферентация сердца).*

Типовые нарушения аппетита

Appetitus (лат.) /Orexis (греч.)/ — субъективное выражение объективной пищевой потребности организма.

А. Гипо-, анорексия — уменьшение или отсутствие аппетита при наличии объективной потребности в приеме пищи

✓ *Диспептическая форма*
(при различных поражениях пищеварительных органов, особенно, если прием пищи вызывает диспептические явления — тошноту, рвоту, изжогу, боли/трофалгию/...)



✓ Интоксикационная форма
(при инфекционно-токсических заболеваниях, особенно с лихорадкой, гнойно-воспалительных процессах, злокачественных опухолях различной локализации)

«Нет аппетита — ищите опухоль!»

✓ *Нейропсихическая форма*
(при стрессах, неврозах, психических расстройствах)

✓ *Нейроэндокринная форма*
(при гипофункции адено-гипофиза, надпочечниковой недостаточности…)

Булимия (bus — бык, limos — голод, греч.) — патологически повышенное чувство аппетита, сопровождаемое полифагией и акорией (снижением чувства насыщения)

Основные причины:
- ✓ Неврозы
- ✓ Психические расстройства (олигофрения...)
- ✓ Органические поражения головного мозга (опухоли, энцефалиты...)
- ✓ Эндокринопатии

Булимия — это, прежде всего, возрастная патология.

«Plures occidit gula quam gladius» —
«от переедания погибло людей больше, чем от меча»



АПУД-система и секреторный процесс в желудке

АПУД (**A**mine **P**recursor **U**ptake and **D**ecarboxylation) — система представлена эндокринными клетками, способными поглощать предшественников биогенных аминов и декарбоксилировать их, превращая в биогенные амины, а также — синтезировать различные пептидные гормоны.



Отдел						Апудоциты (A, B, D, G, Ec, S...) находятся под нейро-гуморальным контролем и воздействием продуктов гидролиза пищевых субстратов								
Поджелудочная железа	B	A	D	D_1	G									
Желудок			D D	D_1	G	P	Ec Ec	Ec Ec						
Проксимальный отдел тонкой кишки			D	D_1	G	P	Ec	Ec	Ec	S	I	K	AL	
Дистальный отдел тонкой кишки			D	D_1		P	Ec	Ec	Ec	S	I	K	AL	N
Толстая кишка			D	D_1		P	Ec	Ec	Ec				AL	
↓	инсулин	глюкагон	соматостатин	ВИП	гастрин/энкефалин	бомбезин	серотонин/мелатонин	субстанция Р	мотилин	секретин	Х-П	ГИП	энтероглюкагон	нейротензин

Стимуляторы желудочной секреции:

- Ацетилхолин
- Гастрин
- Гистамин
- Простагландины ($PgF_{2\alpha}$…)
- Энкефалин
- Бомбезин
- Инсулин
- Глюкокортикоиды
- СТГ
- ТТГ
- Пролактин

Ингибиторы желудочной секреции:

- pH<3 в антрум
- Секретин
- Холецистокинин-панкреозимин (Х-П)
- Гастроингибирующий пилипептид (ГИП)
- Кальцитонин
- Нейротензин
- Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)
- Субстанция Р
- Соматостатин
- Простагландины (PgA1, PgE2)
- Эстрогены
- Минерало-кортикоиды

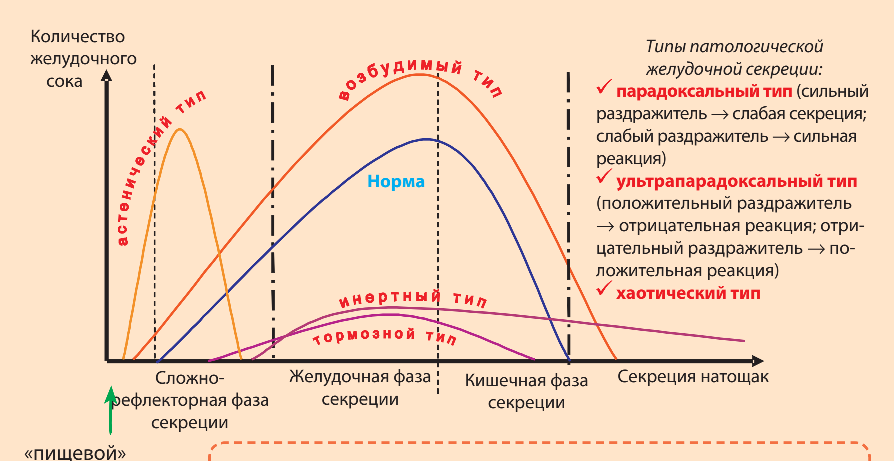
Желудочная секреция включает в себя:

1. Энзиматический процесс (обеспечивает начальный гидролиз белков до стадии альбумоз и пептонов; осуществляется, в основном, протеазами — пепсином, гастриксином)

2. Кислотообразующий процесс

3. Слизеобразование

Нарушения желудочной секреции



Установление типа желудочной секреции:
- ✓ имеет диагностическое значение
- ✓ необходимо для проведения эффективных лечебных мероприятий, в т.ч. — рациональной диетотерапии

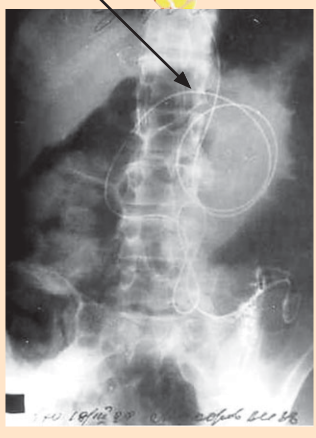
Качественные нарушения желудочного сока:

А. Кислотности
- Гиперацидные расстройства
- Гипоацидные…
- Анацидные…

Б. Ферментативной активности
- Уменьшение содержания ферментов
- Увеличение…
- Отсутствие ферментов



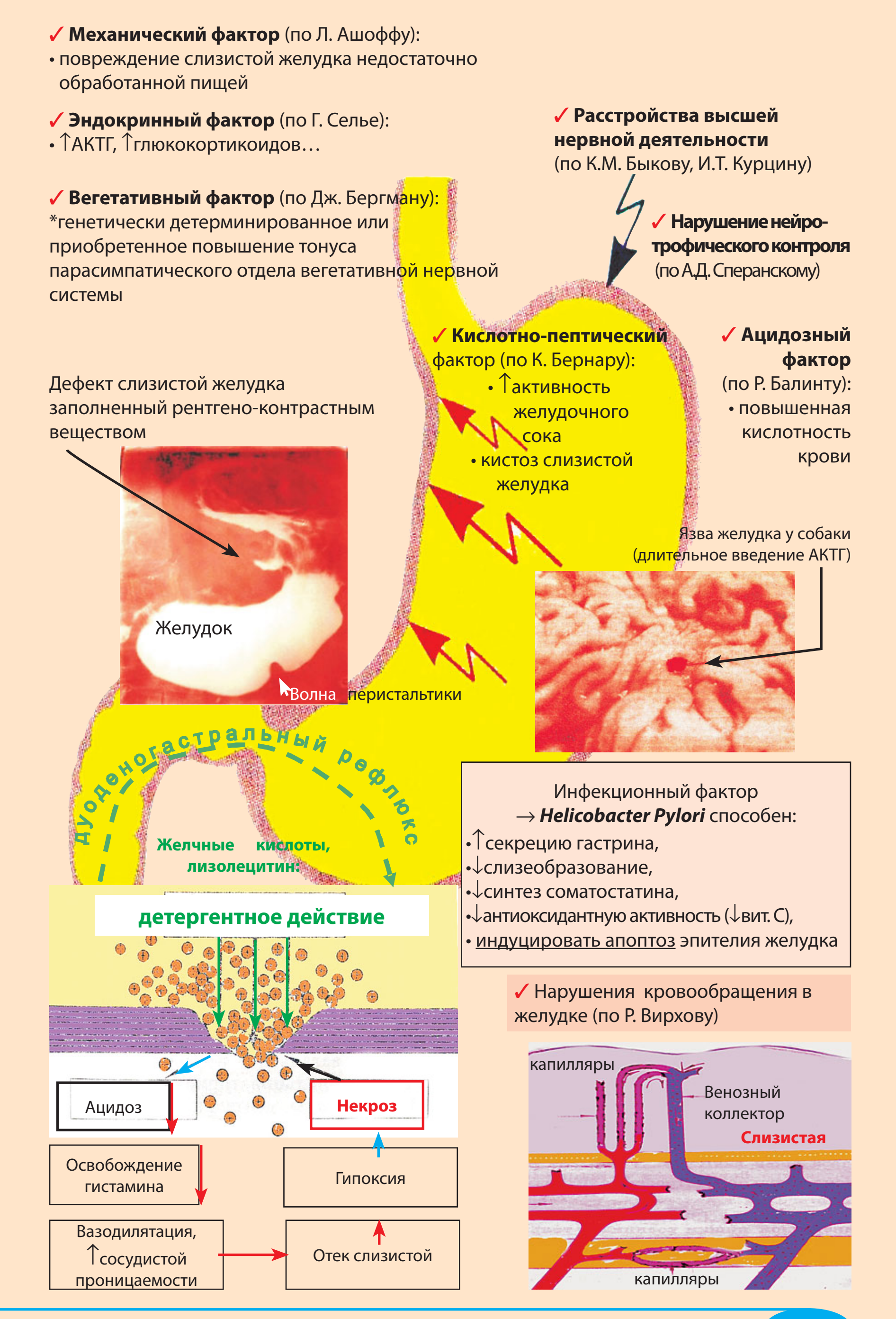
Количественные нарушения секреции:
1. **Гиперсекреция** (при неврозах, гипертрофическом гастрите, пилоростенозе, гастриноме, инсуломе, болезни Иценко—Кушинга…)
2. **Гипосекреция** (при атрофическом гастрите, опухолях желудка, лихорадке, неврозах...)
3. **Ахилия** (см.↑…)



↓ Гипосекреция с гипоацидитас:
- снижение барьерной, бактерицидной функции желудка
- нарушение начального этапа переваривания белков
- нарушения мембранного пищеварения
- диарея

↓ Гиперсекреция с гиперацидитас:
- диспептические расстройства (изжога, кислая отрыжка, боли...)
- замедление эвакуации пищевых масс из желудка
- нарушения мембранного пищеварения, кишечный дисбактериоз
- запоры

Факторы, способные провоцировать «самопереваривание» желудка



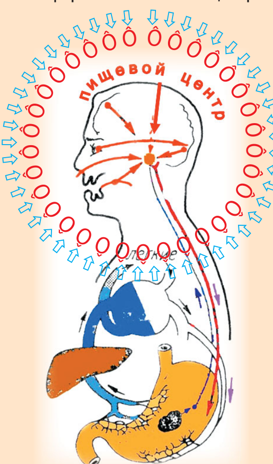
Пептическая язва и язвенная болезнь желудка

Язвенная болезнь — первичная, самостоятельная форма патологии пищеварительной системы.

Пептическая язва *— вторичная форма поражения желудка («симптоматическая язва»)*

Причины возникновения:

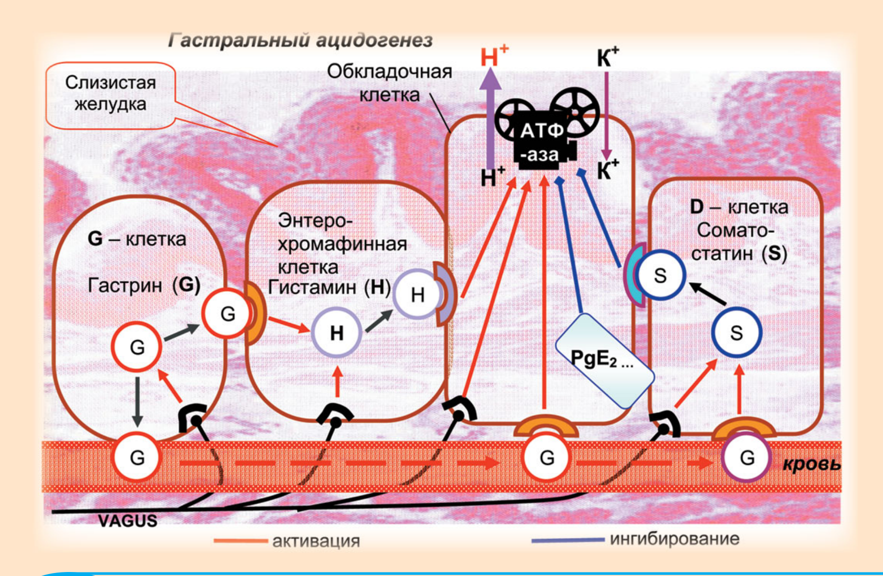
- Травматизация слизистой желудка (СЖ) грубой пищей;
- Химические ожоги СЖ;
- Воздействие алкоголя на СЖ;
- Побочное действие на СЖ медикаментов (ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоидов, парасимпатомиметиков...);
- Хронические заболевания:
  – легких (эмфизема…)
  – печени (цирроз…)
  – pancreas (панкреатит…)
  – почек (гломерулонефрит…);
- Лучевая болезнь;
- Гастринома (синдром Золлингера—Эллисона);
- Инсулома;
- Гиперпаратиреоз…



Причины развития:
- стрессы
- неврозы
- патогенетически значимая для пищевого центра афферентация с пораженных внутренних органов…

Это заболевание системного характера, патогенетическую основу которого составляет изменение программы функционирования пищевого центра, ведущее к нарушению нейро-гуморальной регуляции специфических и неспецифических процессов в желудке.

Язвенную болезнь (ЯБ) изучают более 100 лет. В последнее время особое значение в ее развитии придают H. pylori., т.к. этот микроорганизм обнаруживается у 60–70% больных ЯБ желудка. Вместе с тем, микрофлора желудка 84–93% здоровых россиян содержит H. pylori (Ивашкин В.Т. 1993, Белоголовцев В.А., 2001 и др.). Возможно, что патогенность H. pylori детерминируется его генетической трансформацией и реализуется лишь при недостаточности «иммунитета» желудка.



Роль Helicobacter pylori в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки

Helicobacter pylori считается одной из самых частых инфекций человека на Земле. Полагают,что ~30–50% человеческой популяции инфицировано ***H. pylori***

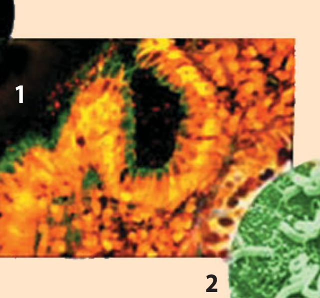
H. pylori передается орально-оральным или фекально-оральным путем и приобретается, в основном, в детском возрасте.

Желудок человека является единственным природным резервуаром ***H. pylori***

Helicobacter pylori
(H. pylori)



в слизистой желудка:
1 - гистологический препарат
2 - сканирующая микроскопия



Эпидемиологические данные свидетельствуют о квази постоянной ассоциации ***H. pylori*** и язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки.

Геном ***H. pylori*** кодирует синтез множества белков, среди которых могут быть включены в патогенез язвенного поражения желудка **Cag A, Vac A, Ice A.**

Helicobacter pylori синтезирует уреазу, этот энзим вызывает гидролиз мочевины, находящейся в желудочном секрете. Образующийся при этом бикарбонат нейтрализует соляную кислоту,что создает благоприятную среду для персистирования ***H. pylori*** в желудке

Первоначально возникший хеликобактерный гиперацидный гипертрофический может переходить в хроническую форму с атрофией и,возможно, матаплазией слизистой желудка .

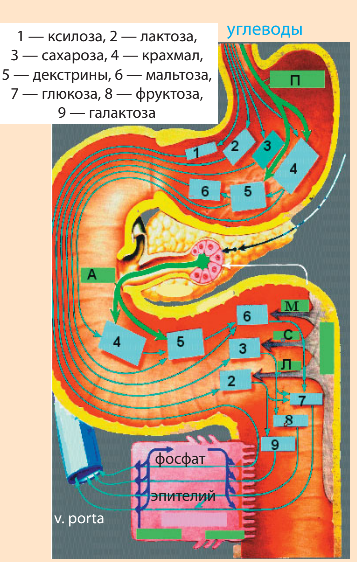
H. pylori способен инициировать образование различных цитокинов : одни цитокины (ИЛ-1,ФНО) активируют G-клетки антрального отдела желудка, вызывая гипергастринемию, и обкладочные клетки, образующие HCl; другие — ИЛ-3,ИЛ-6, факторы роста активируют пролиферацию эпителиоцитов в антральном отделе желудка, что может приводить к развитию гиперацидного гипертрофического гастрита, а затем — изъязвлению желудка. В таких условиях закисление содержимого 12-и перстной кишки способствует расселению в ней ***H. pylori*** и ,в дальнейшем , повреждению слизистой тонкой кишки с образование язвы.

Развитию хронического хелибактерного гастрита типа В способствует снижение местной иммуннологической защиты:
¤ H. pylori экспрессирует на своей мембране антигены – структурные аналоги антигенов человека и ,тем самым, ускользает от иммунного надзора (феномен мимикрии);
¤ Персистирование ***H. pylori*** в желудке приводит к нарушению образования JgA — факторов местной иммунной защиты.

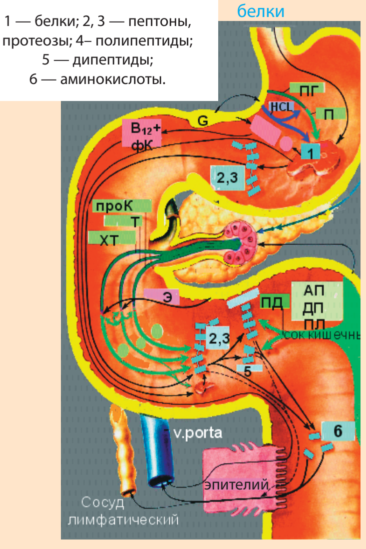
Эрадикация ***H. pylori*** приводит к выздоровлению и предотвращает рецидивирование пептической язвы.

В 1996 г. эксперты ВОЗ классифицировали ***H. pylori*** в качестве канцерогена группы А. Вместе с тем, нет данных об уменьшении риска возникновения рака желудка после эрадикации ***H. pylori***

Зависимость переваривания белков и углеводов от секреторных процессов в пищеварительных органах



Ферменты: П — птиалин (амилаза слюны), А– амилаза панкреатическая, М — мальтаза, С — сахараза, Л– лактаза, Г — гексокиназа, Ф — фруктаза.



Ферменты: ПГ — пепсиноген, П — пепсин, проК — прокарбоксипептидаза, Т — трипсиноген, ХТ — хемотрипсиноген, Э — энтераза, ПД — пептидазы, АП — аминопептидаза, ДП — дипептидаза, ПЛ — пролидаза.
G — гастрин, фК — фактор Касла (внутренний)

Причины нарушения переваривания

Белков

Углеводов

Гиперсаливация (острое воспаление слюнных желез, стоматиты, гельминтозы, токсикоз беременных, неврозы...)
Желудочная гипосекреция/ ахилия (с гипо- или анацидитас)

Гипосаливация (хроническое воспаление слюнных желез, общая гипогидратация, лихорадка, неврозы..)

«Золотой диагностический стандарт» для оценки экзокринной функции pancreas — копрологический тест на ***эластазу 1***. Эта абсолютно специфическая для pancreas протеаза при пассаже по кишечнику не разрушается и полностью выделяется с калом :
⇩ Эластазы 1 в кале — свидетельство панкреатической недостаточности!

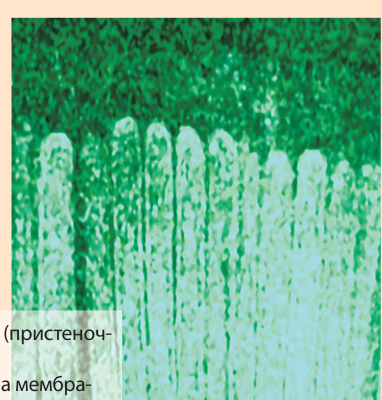
Белков и углеводов

Панкреатическая ахилия
(органические поражения pancreas:
хронические панкреатиты, опухоли, закупорка протоков pancreas камнем; расстройства нейрогуморальной регуляции экзокринной функции pancreas…)

Энтеральная ахилия
(нарушения нейрогуморальной регуляции кишечника, органические поражения-энтериты, опухоли, дегенеративные процессы; обширная резекция тонкой кишки…)

Мембранное пищеварение (первичные нарушения)

Микроворсинки кишечного эпителиоцита с исчерченной каемкой ворсинки двенадцатиперстной кишки человека



Особенности мембранного (пристеночного) пищеварения:

- Ферменты фиксированы на мембранах зоны щеточной каймы
- Ферменты организованы в «ансамбли», обеспечивающие высокую эффективность «пищеварительного конвейера»
- Ферменты обеспечивают завершающий этап гидролиза пищевых субстратов
- Высокая сопряженность процессов гидролиза и всасывания
- Стерильность пищеварительных процессов в зоне щеточной каймы

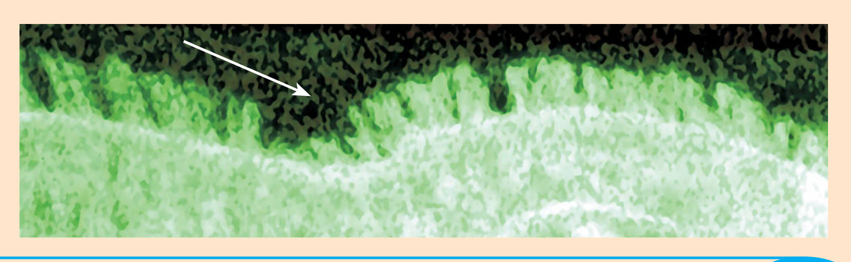
Причины первичного расстройства мембранного пищеварения:

1. Структурные изменения зоны щеточной каймы (и энтероцитов): уменьшение количества и длины микроворсинок, равномерности их расположения, ультраструктурные изменения кишечного эпителия (при воспалении, эрозиях, опухолях кишечника, нарушениях питания (дефиците незаменимых аминокислот),
побочном действии лекарств (цитостатиков, глюкокортикоидов), наследственных формах патологии (акантоцитозе — жировой дистрофии энтероцитов…)

2. Снижение активности ферментов (при эндокринопатиях, лучевой болезни, эндо- и экзогенных интоксикациях …)

3. Нарушения двигательной активности микроворсинок (при снижении тонуса вагуса, гипофизарной/надпочечниковой недостаточности…)

Неравномерное расположение и уплощение микроворсинок при нетропической спру (клинически активная форма целиакии — это болезнь Ги–Гертера–Гейбнера — заболевание неясной этиологии, характеризующееся атрофией кишечных ворсинок…



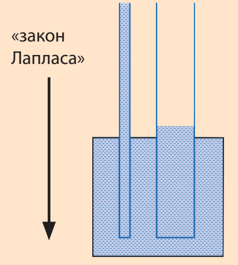
Синдром кишечной мальабсорбции (общие сведения)

Синдром мальабсорбции (от лат. mal — болезнь; ab — от, из; sorbeo — поглощаю) — это симптомокомплекс, обусловленный селективными или тотальными нарушениями в тонкой кишке процессов переваривания (мальдигестия) и всасывания (собственно — мальабсорбция). Синдром характеризуется расстройством питания, тяжелыми метаболическими сдвигами в организме и, как правило, хронической диареей.

Формы синдрома мальабсорбции **(по происхождению)**

«Первичная форма»:
- генетически детерминированные или врожденные ферментопатии тонкой кишки
- патология абсорбирующего эпителия тонкой кишки (целиакия, тропическая спру…)

«Вторичная форма»:
- поражения отдельных структур или всей стенки тонкой кишки, возникающие как следствие других форм патологий (заболеваний)



Капиллярное давление («капиллярность») прямо пропорционально кривизне раздела граничащих фаз (напр., вода–воздух) и поверхностному натяжению жидкости.

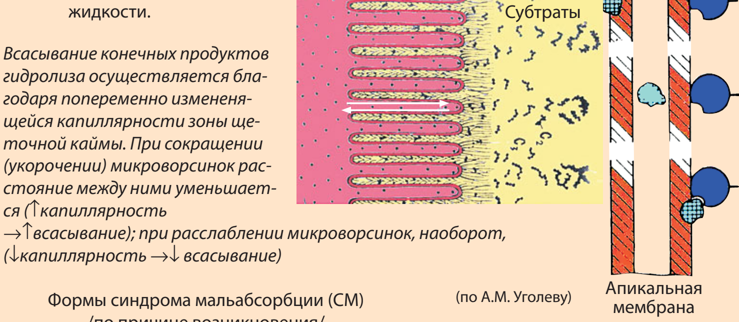
Микроворсинки кишечного эпителия (электронно-микроскопический портрет)

Пищеварительно-транспортный конвейер

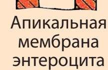
Субстрат

Фермент

Переносчик



Всасывание конечных продуктов гидролиза осуществляется благодаря попеременно изменеяющейся капиллярности зоны щеточной каймы. При сокращении (укорочении) микроворсинок расстояние между ними уменьшается (↑капиллярность →↑всасывание); при расслаблении микроворсинок, наоборот, (↓капиллярность →↓ всасывание)



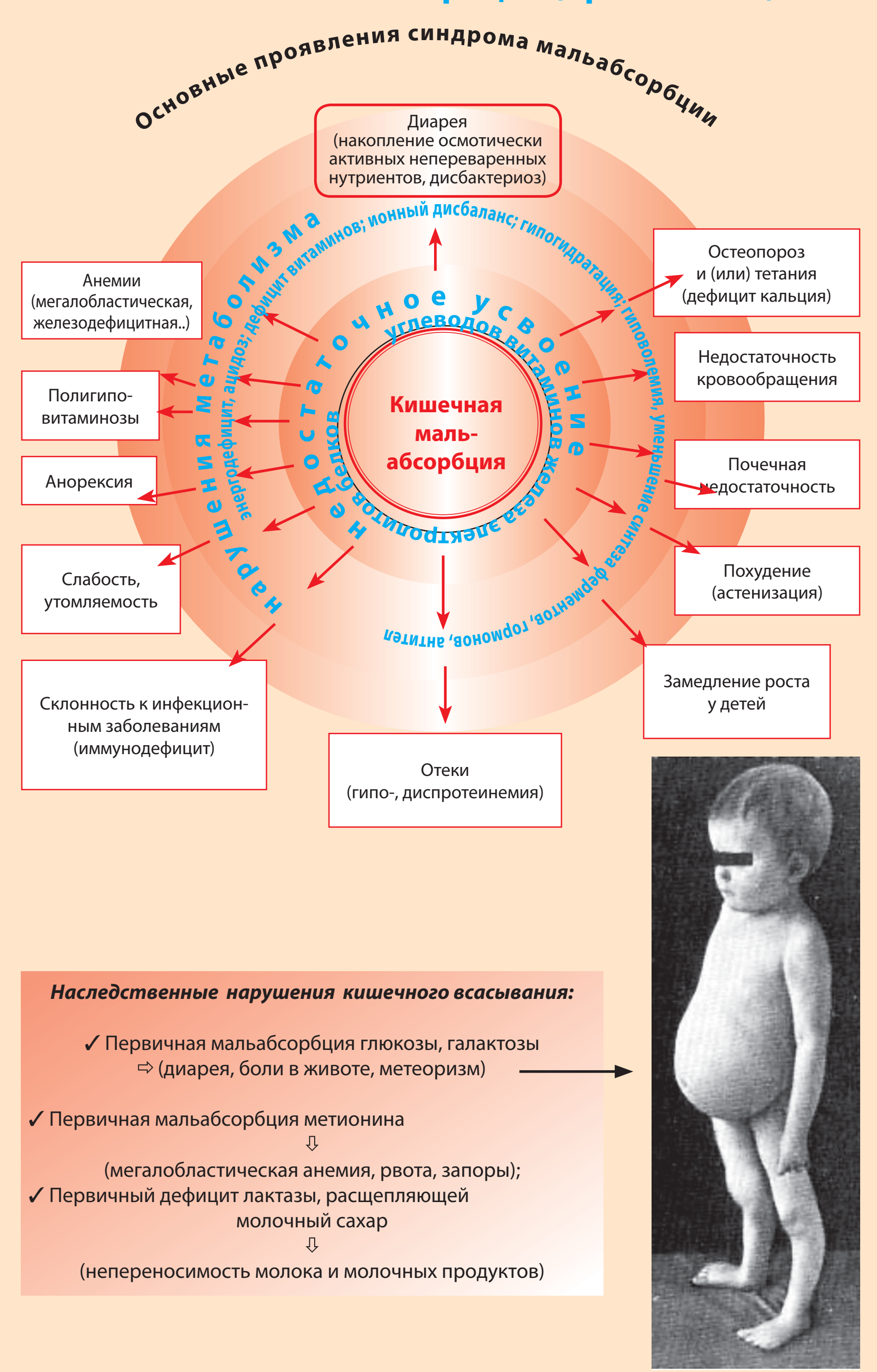
(по А.М. Уголеву)

Апикальная мембрана энтероцита

Формы синдрома мальабсорбции (СМ) /по причине возникновения/

1. Гастрогенный (и агастральный) СМ: хронические гастриты с секреторной недостаточностью, резекция желудка, демпинг-синдром.
2. Гепатогенный СМ: хронические гепатиты, циррозы печени, холестаз.
3. Панкреатогенный СМ: хронические панкреатиты, муковисцидоз, резекция pancreas.
4. Энтерогенный СМ:
   А. Неинфекционные: ферментопатии (недостаточность дисахаридаз, лактазы, сахаразы);
   Б. Инфекционные: бактериальные, вирусные, паразитарные
5. Сосудистый СМ: хроническая интестинальная ишемия (гликемический энтерит, ишемический колит).
6. Эндокринный СМ: диабетическая энтеропатия.
7. Другие СМ: лекарственные, радиационные, токсические (алкогольный, уремический)…

Кишечная мальабсорбция (проявления)



Наследственные нарушения кишечного всасывания:

✓ Первичная мальабсорбция глюкозы, галактозы
⇨ (диарея, боли в животе, метеоризм)

✓ Первичная мальабсорбция метионина
⇩
(мегалобластическая анемия, рвота, запоры);

✓ Первичный дефицит лактазы, расщепляющей молочный сахар
⇩
(непереносимость молока и молочных продуктов)

Вирус гепатита В и др. этиологические факторы поражения гепатоцита

Схема

ДНК

Вирус гепатита В («особый» вирус, представитель группы хепаднавирусов — от лат. hepar, англ. DNA — ДНК)

Антигены вируса В:

- HbsAg («s» — surface, поверхность) — антиген S, поверхностный антиген, австралийский антиген, частица Дейна
- HbcAg ("c" — core, сердцевина) = антиген С, сердцевинный антиген
- HbeAg — антиген Е (это фрагмент антигена С, остающийся после прохождения через мембрану клетки в кровь; его синтез не кодируется геномом вируса)

В отличие от вируса А вирус В провоцирует развитие ауто-аллергической реакции в печени

Электронограмма

Репликация вируса



Особенности вируса гепатита В:

1. Вирус имеет собственную ДНК-полимеразу, которая достраивает короткую цепь вирусной ДНК до полной длины при репликации вируса;
2. Вирус способен встраиваться в геном клетки организма — хозяина подобно онкорнавирусу;
3. Вирус всегда содержит белки клеток организма хозяина, что маскирует его, делая менее уязвимым для иммунной системы;
4. HbsAg имеет рецепторы, идентичные рецепторам гепатоцитов (лигандами для этих рецепторов являются молекулы полимеризованного альбумина — «наводчики» агрессии).

✓ Антропогенные нарушения экологии

- Химизация сельскохозяйственного и промышленного производства.

«Гепатотропные яды»: Четыреххлористый углерод. Хлороформ. Этиленгликоль. Бензол. Соли тяжелых металлов. Мышьяк. Фосфор

✓ Широкое использование новых, в т.ч. синтетических лекарственных веществ

(гепатотоксическое действие оказывают более 200 лекарственных препаратов; среди них — антибиотики, сульфанил-амиды, средства для наркоза, цитостатики...) Практически любое лекарственное средство применяемое длительно или в больших дозах «небезразлично» для печени

✓ Инфекционный фактор (несоблюдение правил гигиены, асептики)

1. Вирусы: инфекционного гепатита — вирус А, сывороточного гепатита — вирусы В, С, Д…
2. Бактерии (брюшнотифозная палочка, пневмококки…)
3. Гельминты (эхинококк...)

- Простейшие (малярийный плазмодий...)

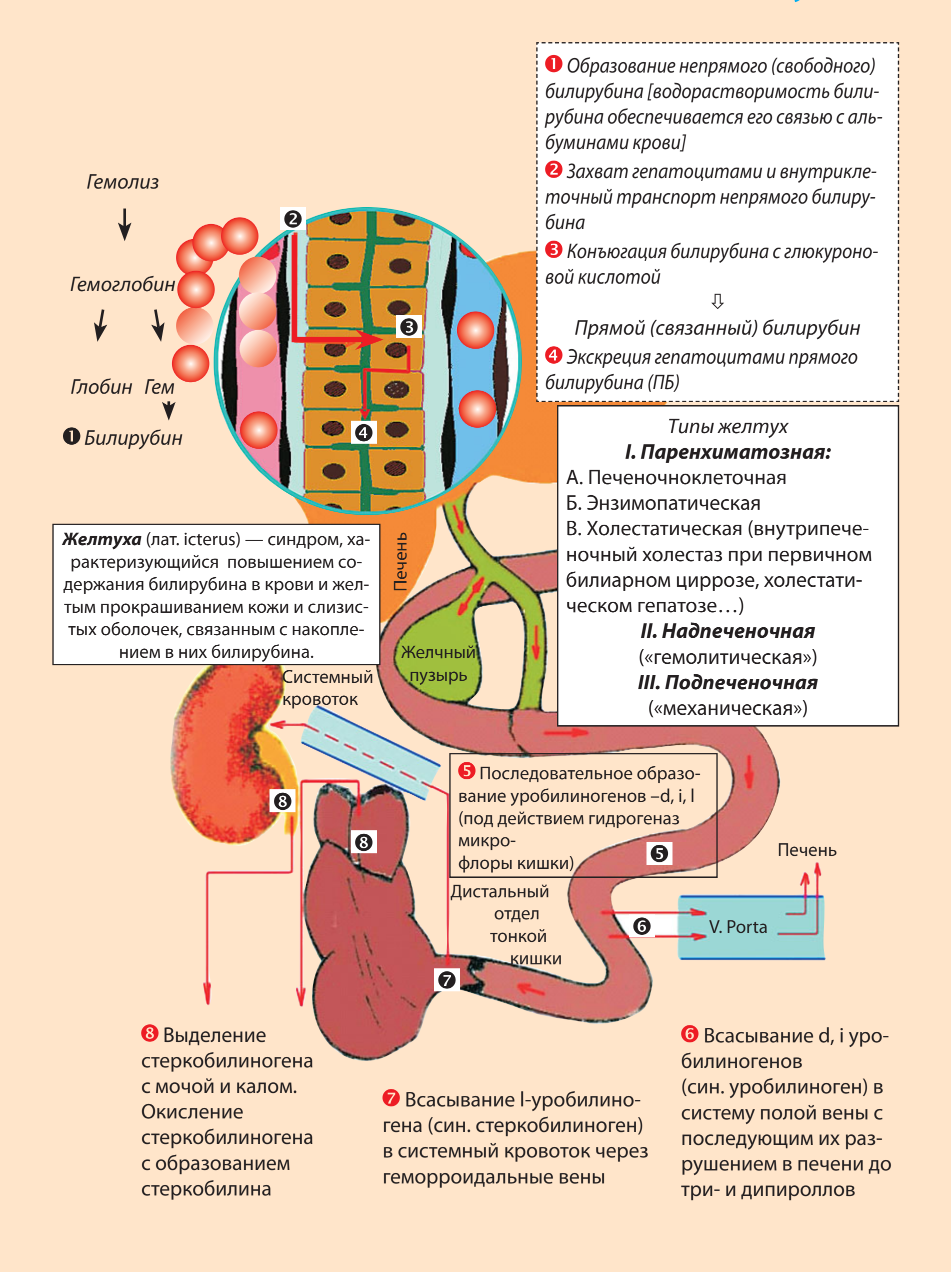
✓ Ионизирующая радиация

✓ Наследственный фактор

Алиментарный фактор

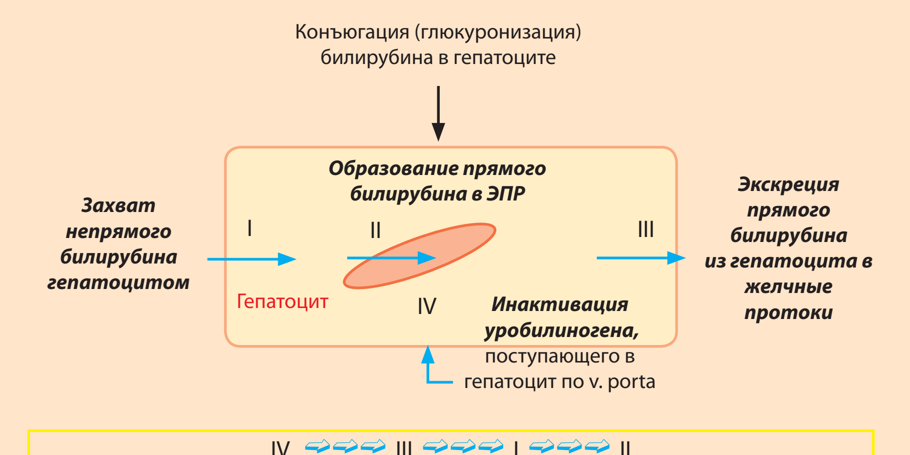
- Недостаточное или избыточное (в количественном и/или качественном отношениях) питание;
- Дефицит липотропных веществ в продуктах питания: холина, метионина — донаторов метильных групп для фосфолипидов;
- Злоупотребление алкоголем;
- Пищевые токсины (в ядовитых грибах — мускарин, в зараженных гелиотропом злаках — алкалоид гелиотрин...)

Обмен желчных пигментов и типы желтух



NB! ~15% всего прямого билирубина образуется в почках, ткани головного мозга, слизистой оболочки кишки — это внепеченочная конъюгация билирубина

Печеночноклеточная желтуха



Последовательность расстройств пигментного обмена в гепатоците при развитии тотального поражения печеночных клеток

Кровь

Стадии развития гепатоцеллюлярной желтухи:

1 стадия – «начальная» (преджелтушная)

Уробилиноген (из кишечника)

2 стадия – «разгар болезни»

Прямой билирубин

3 стадия — «завершающая»

Непрямой билирубин

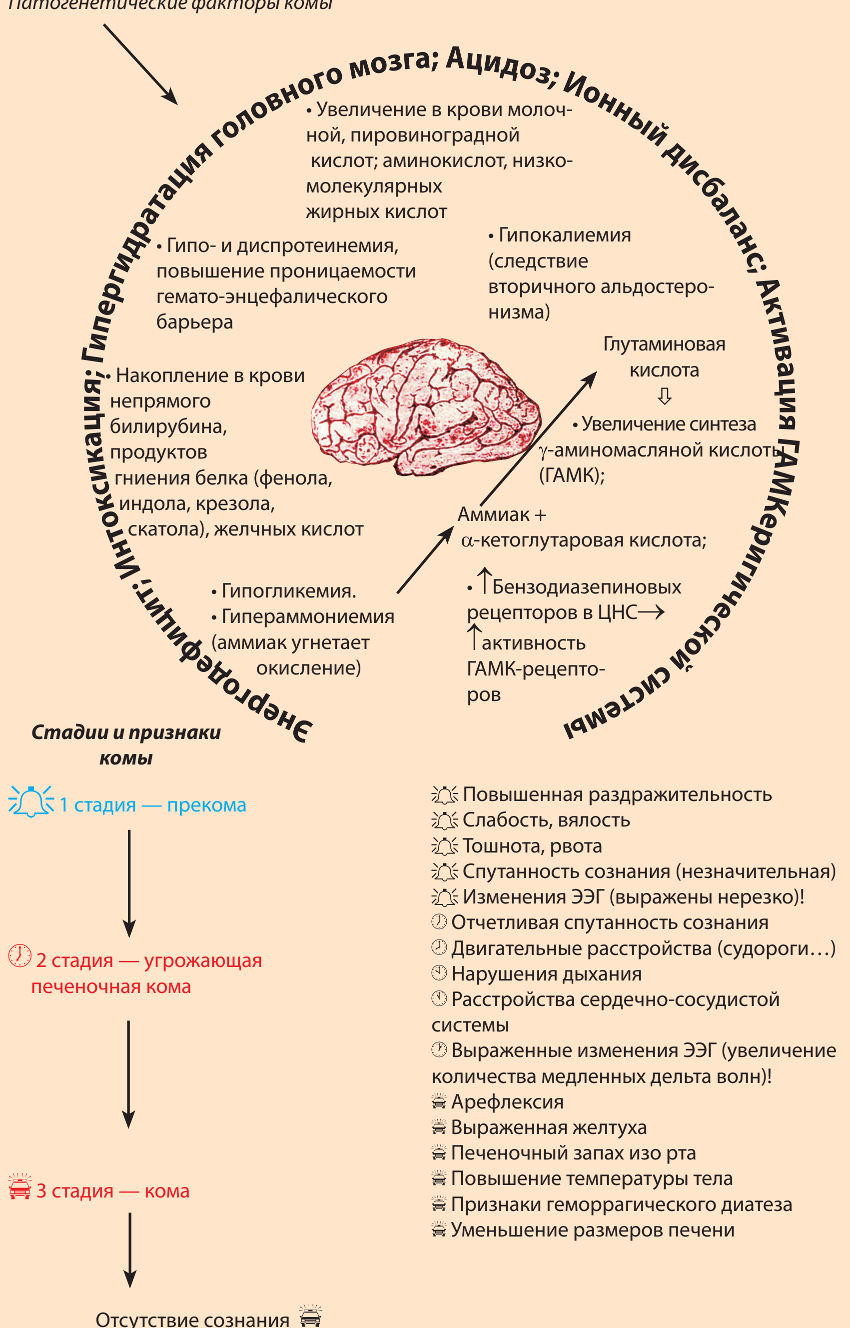
Признаки поражения гепатоцитов (по стадиям):

- Уробилинурия
- Компенсированные нарушения функций печени

- Двусторонняя проницаемость гепатоцитов для желчных пигментов и кислот
- Гипогликемия
- Гипо-, диспротеинемия
- Ослабление защитно-барьерной функции печени
- «Утечка ферментов»:
  - аланинаминотрансферазы
  - глютаматаминотрансферазы
  - аспартатаминотрансферазы
  - альдолазы
  - щелочной фосфатазы…

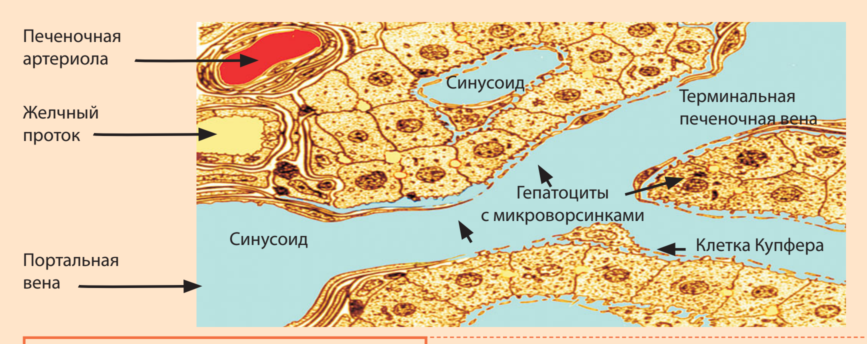
- Нарушение захвата и конъюгации непрямого билирубина
- Синдром холемии
- Синдром ахолии
- Выраженная гепатоцеллюлярная недостаточность

Печеночноклеточная кома



Энзимопатические желтухи

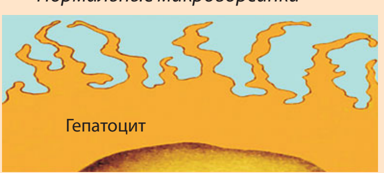
Микроструктура печени (схема)



Нарушение захвата и связывания непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой — ***синдромы Жильбера и Криглера–Найяра***

Причины развития: ***наследственный или врожденный дефицит глюкуронилтрансферазы***

Нормальные микроворсинки



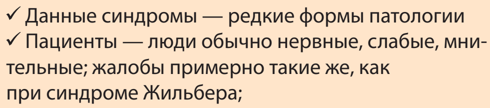
Слущивание и исчезновение микроворсинок на васкулярном полюсе мембраны гепатоцита при синдроме Жильбера



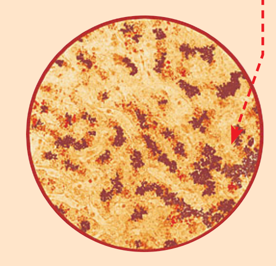
Синдром Жильбера–Мейленграхта («ювенильная перемежающаяся желтуха»)	*Синдром Криглера–Найяра*
• Аутосомно-доминантная форма патологии • Очень распространенное заболевание (~3–5% молодых людей болеют, начиная с 11 лет) • Признаки — слабость, быстрая утомляемость, угнетенное настроение, частые головные боли, горечь во рту, изжога, чувство тяжести в животе…	• Редкая форма патологии (описано примерно сто случаев) • Характерно очень высокое содержание непрямого билирубина в крови → судорожные припадки у детей, отставание в физическом и умственном развитии, ранняя летальность

Нарушение экскреции прямого билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры — ***синдромы Ду́бина–Джонсона и Ротора***

Отложение пигмента (липофусцин? полимер меланина?) в гепатоцитах при синдроме Ду́бина–Джонсона (пигментация печени при синдроме Ротора отсутствует!)



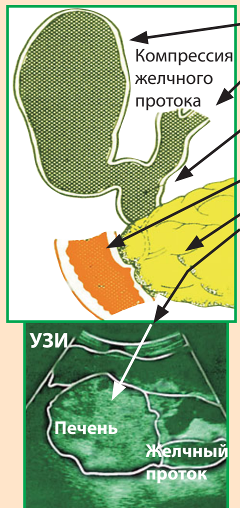
✓ Данные синдромы — редкие формы патологии
✓ Пациенты — люди обычно нервные, слабые, мнительные; жалобы примерно такие же, как при синдроме Жильбера;
✓ Заметных осложнений не провоцируют.



Подпеченочная желтуха

Причины развития:

- **Обтурация** желчевыводящих путей /ЖВП/ (камни, паразиты, воспаление...)
- **Компрессия** ЖВП (опухоли, кисты поджелудочной железы)
- **Стенозирование** ЖВП (после-операционные рубцы, спайки)
- **Атрезия (гипоплазия)** ЖВП
- **Дискинезии** ЖВП



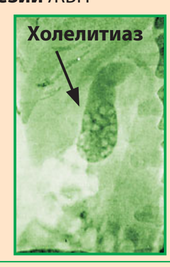
Растянутый желчный пузырь

Печеночный проток

Расширенный общий желчный проток

Двенадцатиперстная кишка

Опухоль головки поджелудочной железы





Синдром холемии (подавленность настроения, раздражительная слабость, нарушение координации движений, кожный зуд, брадикардия, артериальная гипотензия, повышенная кровоточивость…)

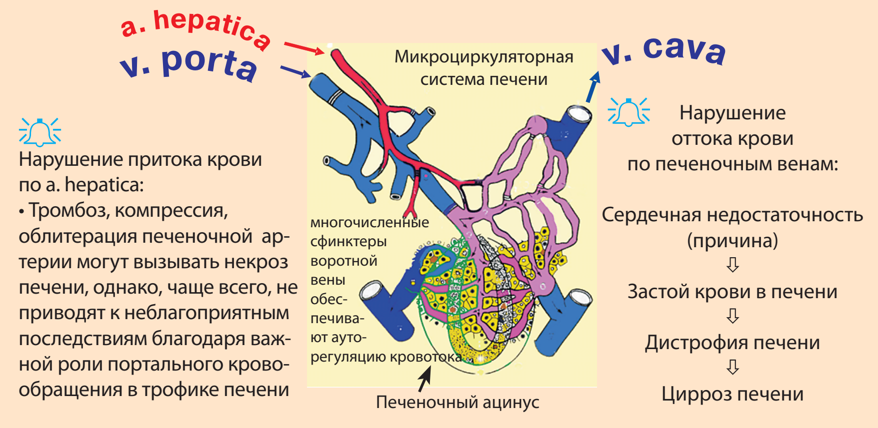
Синдром ахолии (нарушение переваривания жиров → ↓ переваривания углеводов, белков → кишечный дисбактериоз → кишечная аутоинтоксикация; нарушения мембранного пищеварения… → стеаторея…)

ЖЕЛТУХИ

PS!

Показатели	норма			над-печеночная			под-печеночная			печеночноклеточная								
										1 стадия			2 стадия			3 стадия		
	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал
непрямой билирубин	+	–	–	⇧	–	–	N	–	–	N	–	–	N	–	–	⇧	–	–
прямой билирубин	+	+	–	N	–	–	⇧	+	–	–	–	–	⇧	+	–	–	–	–
уробилин-(оген)	–	–	–	+	+	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–	–	–	–
стеркобилин-(оген)	+	+	+	⇧	⇧	⇧	–	–	–	N	N	N	⇩	⇩	⇩	–	–	–
желчные кислоты	–	–	–	–	–	–	⇧	+	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–
печеночные ферменты													+	+	–	+	+	–

Нарушения кровообращения в печени



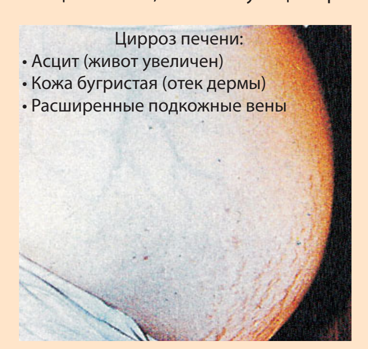
Нарушение притока крови по a. hepatica:

• Тромбоз, компрессия, облитерация печеночной артерии могут вызывать некроз печени, однако, чаще всего, не приводят к неблагоприятным последствиям благодаря важной роли портального кровообращения в трофике печени

Нарушение оттока крови по печеночным венам:

Сердечная недостаточность (причина)
⇩
Застой крови в печени
⇩
Дистрофия печени
⇩
Цирроз печени

Выключение печени из портального кровообращения (цирроз печени, облитерация ветвей воротной вены) → ***синдром портальной гипертензии***: спленомегалия, расширение вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода и желудка, развитие кровотечений из них и геморроидальных вен, асцит, признаки нарушения пищеварения (боли в области живота, метеоризм, запоры), панцитопения, гипокоагуляция крови…





Цирроз печени ⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨ ***«Портокавальная» («шунтовая») кома***

Признаки:
• вялость, сонливость
• раздражительность
• нарушения зрения
• тахикардия
• судороги

Потеря сознания

NB! Печеночный запах изо рта отсутствует в отличие от печеночноклеточной комы

Патогенетические факторы:

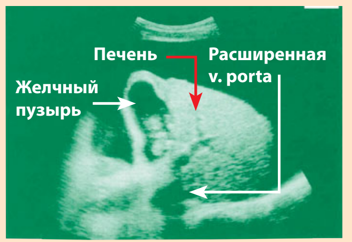
✔ Увеличение содержания в крови: аммиака, аминокислот (триптофана, метионина, тирозина...), низкомолекулярных жирных кислот (масляной, капроновой, валерьяновой..), фенола, индола, путресцина, токсичного карбаминово-кислого аммония (образуется в кишечнике под воздействием уреаз)

✔ Ацидоз

✔ Ионный дисбаланс…

Полисистемность расстройств при хроническом диффузном поражении печени

Цирроз печени (ультразвуковое исследование)



← Печень с неровными контурами, повышенной плотности (диффузное повышение эхогенности)

Хронические диффузные заболевания печени

Печеночная энцефалопатия

Поражения пищеварительных органов:
- гастриты, изъязвления слизистой оболочки желудка, панкреатиты → синдром кишечной мальабсорбции; синдром кишечной аутоинтоксикации
- варикозное расширение вен пищевода и желудка

Гепаторенальный синдром → почечная недостаточность

Гепатомиелолиенальный синдром: спленомегалия, гемолитическая анемия, панцитопения

Нарушения сердечно-сосудистой системы:
- артериальная гипотензия
- рефлекторный коронароспазм

Уменьшение инактивации в печени вазодилататоров (в т.ч. кининов, гистамина, простагландинов, инсулина)
\+
Уменьшение синтеза ангиотензиногена
⇩
Снижение общего сосудистого сопротивления

Синдромы эндокринопатий:
- Вторичный альдостеронизм
- Гипопаратиреоидизм → артрозо-артриты, патологические переломы костей
- Повышение уровня женских половых гормонов → гипогонадизм (тестикулярная атрофия), гинекомастия

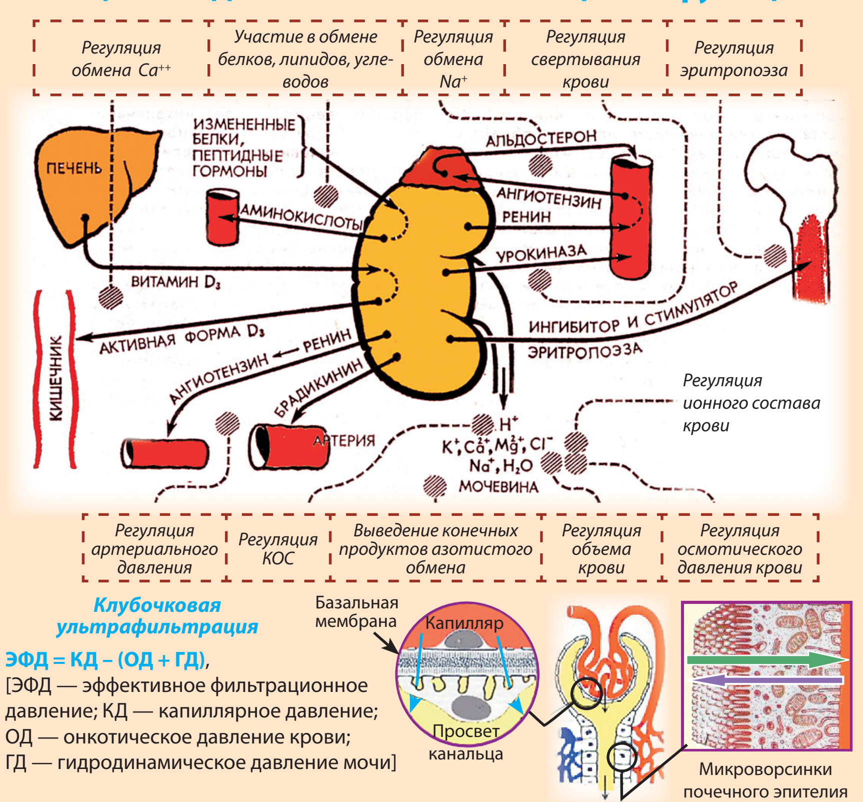
«Сосудистые звездочки»
(раскрытие подкожных сосудистых анастомозов является следствием портальной гипертензии и увеличения эстрогенов в крови)

Хронический гепатит

Гинекомастия (gynaecomastia; гинеко- + греч.mastos-грудь) — увеличение молочных желез у лиц мужского пола

Частота и разнообразие внепеченочных проявлений и осложнений объясняется большой ролью печени в метаболических процессах, а также общностью крово- и лимфообращения печени со многими органами

Почки
(общие сведения о значении и оценке функций)



Клубочковая ультрафильтрация

ЭФД = КД – (ОД + ГД),
[ЭФД — эффективное фильтрационное давление; КД — капиллярное давление; ОД — онкотическое давление крови; ГД — гидродинамическое давление мочи]

Q = f (ЭФД × S),
[Q — объем ультрафильтрата (первичной мочи); S — площадь фильтрующей мембраны)

I. **Общее состояние организма** (уровень АД, отеки, анемия, состояние ЦНС…)

Коплексность **(I+II+III+IV+V)** — основа корректности оценки функции почек

III. **Кровяные показатели**
- Остаточный азот крови
- Уровень и спектр белков в крови
- рН крови
- Электролитный состав крови (стойкие изменения)
- Объем циркулирующей крови

II. **Мочевые показатели**

А. Количественные:
- Суточный объем и ритм (дневной/ночной) диуреза
- Удельный вес мочи

Б. Качественные:
- Содержание нормальных ингредиентов мочи
- «Патологические составные части мочи»
  – Гематурия (↑↑↑Эр., выщелоченные Эр., эритроцитарные цилиндры — положительная трехстаканная проба)
  – Протеинурия (↑↑↑ белка, ↑↑ гиалиновых и зернистых цилиндров)
  – Цилиндрурия
  – Глюкозурия
  – Пиурия…
- Кислотность мочи

IV. **Клиренс-тесты**

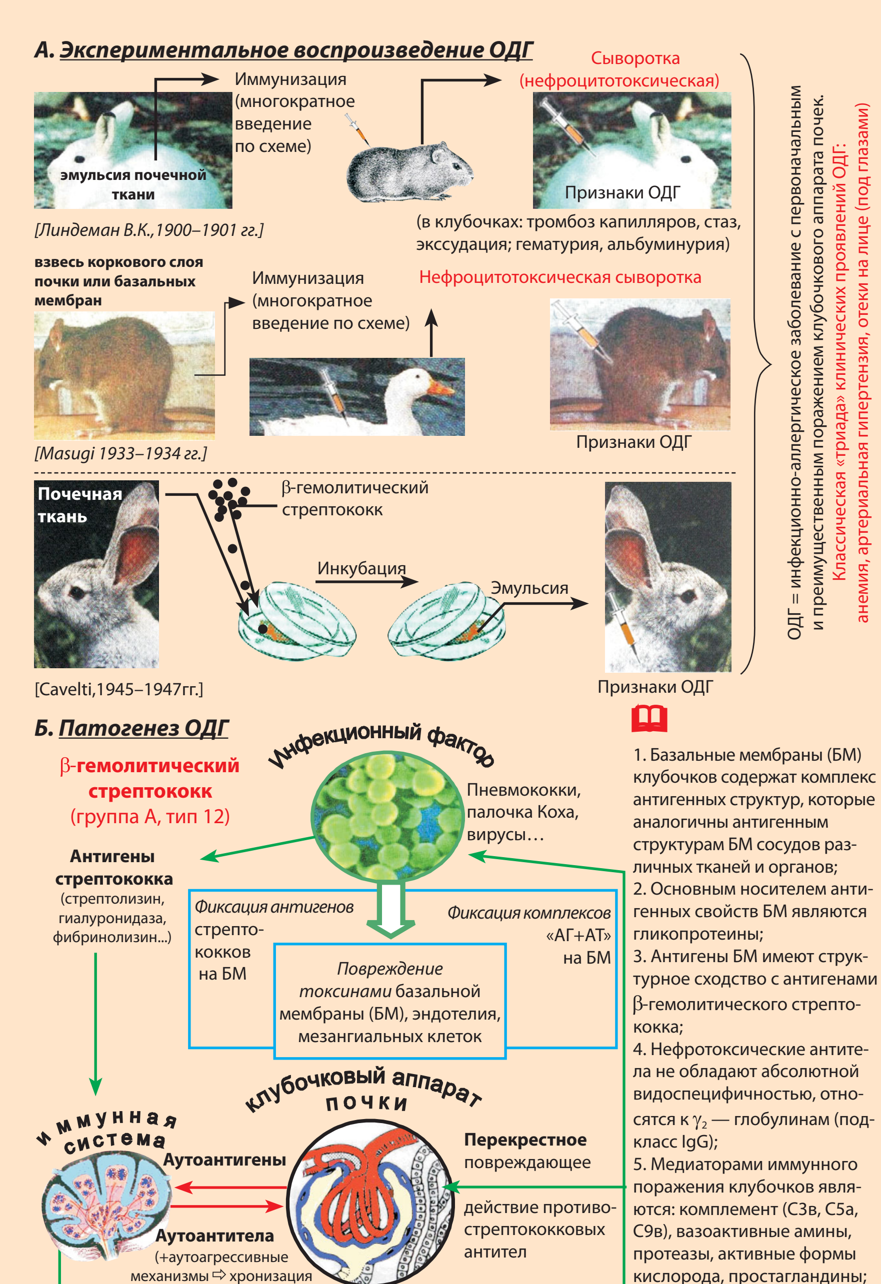
$$C = \frac{UxV}{P} \text{ мл/мин},$$

[С-коэффициент очищения, U — концентрация вещества в моче, Р-концентрация вещества в плазме, V — диурез в мин]

Клиренс (С) вещества которое только фильтруется (инулин, маннитол, тиосульфат натрия, гипосульфит…) = = <u>Объем клубочковой ультрафильтрации/мин</u>

V. **Функциональные пробы**
- проба Зимницкого
- проба на разведение

Острый диффузный гломерулонефрит (ОДГ)



1. Базальные мембраны (БМ) клубочков содержат комплекс антигенных структур, которые аналогичны антигенным структурам БМ сосудов различных тканей и органов;
2. Основным носителем антигенных свойств БМ являются гликопротеины;
3. Антигены БМ имеют структурное сходство с антигенами β-гемолитического стрептококка;
4. Нефротоксические антитела не обладают абсолютной видоспецифичностью, относятся к γ_2 — глобулинам (подкласс IgG);
5. Медиаторами иммунного поражения клубочков являются: комплемент (С3в, С5а, С9в), вазоактивные амины, протеазы, активные формы кислорода, простагландины;
6. В инициации поражения клубочков участвуют ПЯЛ.

Нефротический синдром

Нефротический синдром — неспецифический клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию, нарушения белкового, липидного и водно-солевого обменов, а также — отеки разной локализации и выраженности, вплоть до анасарки (генерализованного отека подкожной клетчатки)

Этиология

- Наследственные нарушения обмена веществ → липоидный нефроз…
- Трансплацентарный перенос специфических антипочечных антител от матери плоду → врожденный нефротический синдром.
- Болезни почек (острый и хронический диффузный гломерулонефрит).
- Системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, опухоли различной локализации.
- Инфекционные болезни (вирусные, бактериальные, паразитарные).
- Тяжелые интоксикации (соли тяжелых металлов, соединения ртути, висмута...).
- Нарушения почечного кровообращения.
- Заболевания аллергической природы (поллинозы, сывороточная болезнь).
- Лекарственные болезни (пенициллин, сульфаниламиды)...

Клубочек при хроническом диффузном гломерулонефрите (мезангиопролиферативная форма)



Механизмы развития ***протеинурии:***

1. ⇧ Проницаемость базальной мембраны для белков плазмы вследствие иммуногенного (чаще всего!) поражения почечных клубочков или изменения свойств стенки капилляров клубочкового сосудистого фильтра (нейтрализации постоянного электрического заряда).
2. ⇩ Способность эпителия канальцев реабсорбировать белок вследствие вторичного поражения (в основном, цилиндрами) канальцев.

Характерные изменения в крови:

- Гипопротеинемия,
- Диспротеинемия (⇧α- и β- глобулины, ⇩альбумины),
- Гиперлипидемия (↑триглицериды, фосфолипиды)
- Гиперхолестеринемия
- Увеличение содержания фибриногена и протромбина

Нефротический отек: инициальный патогенетический фактор — гипоонкия крови (результат протеинурии). Отеки (на лице, конечностях, крестце, пояснице) — мягкие, массивные





После лечения (нефротические отеки трудно поддаются терапии диуретиками и антиальдостеро-новыми препаратами)

Цилиндрурия

Зернистый цилиндр

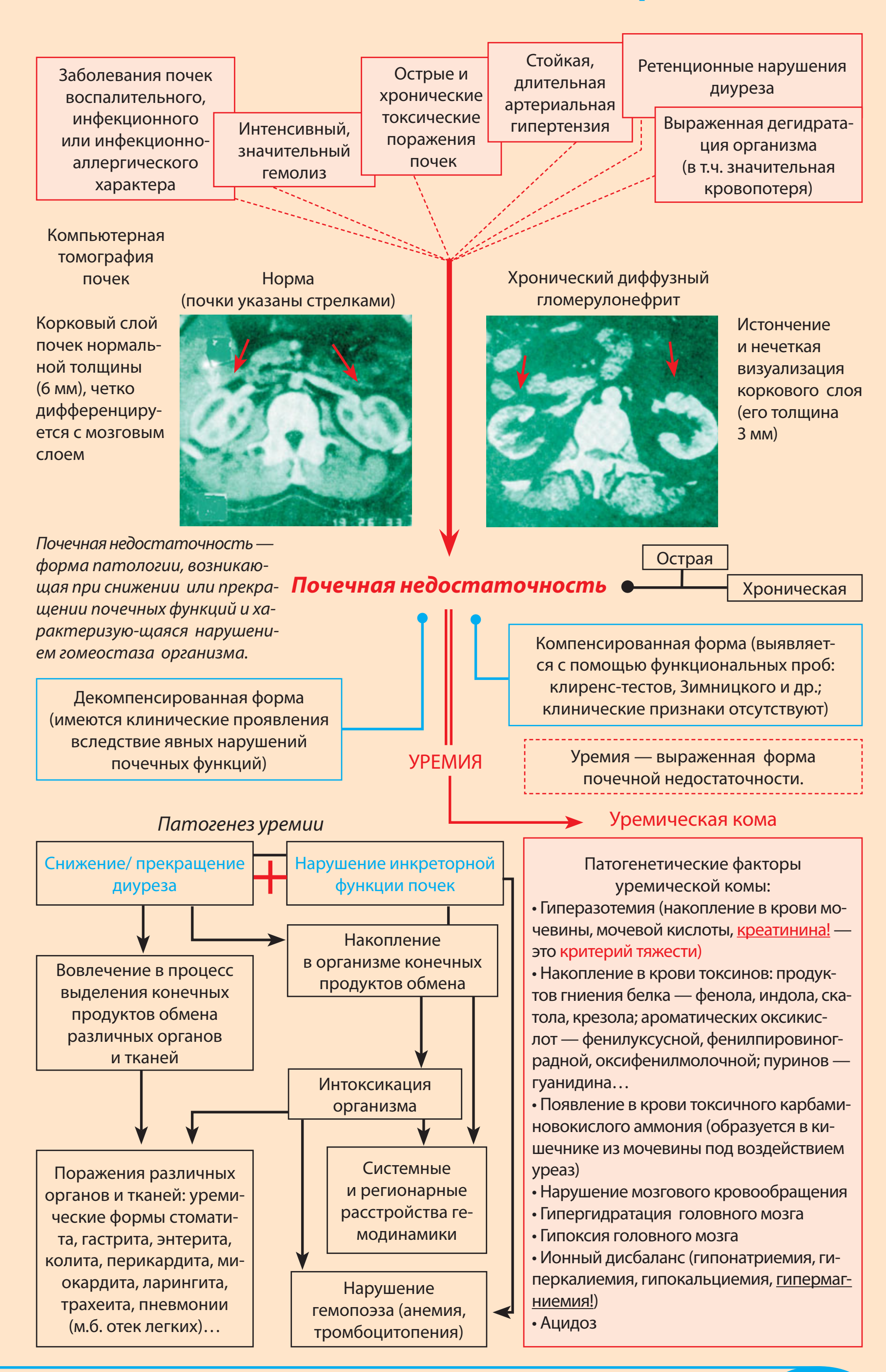
Эритроцитарный цилиндр



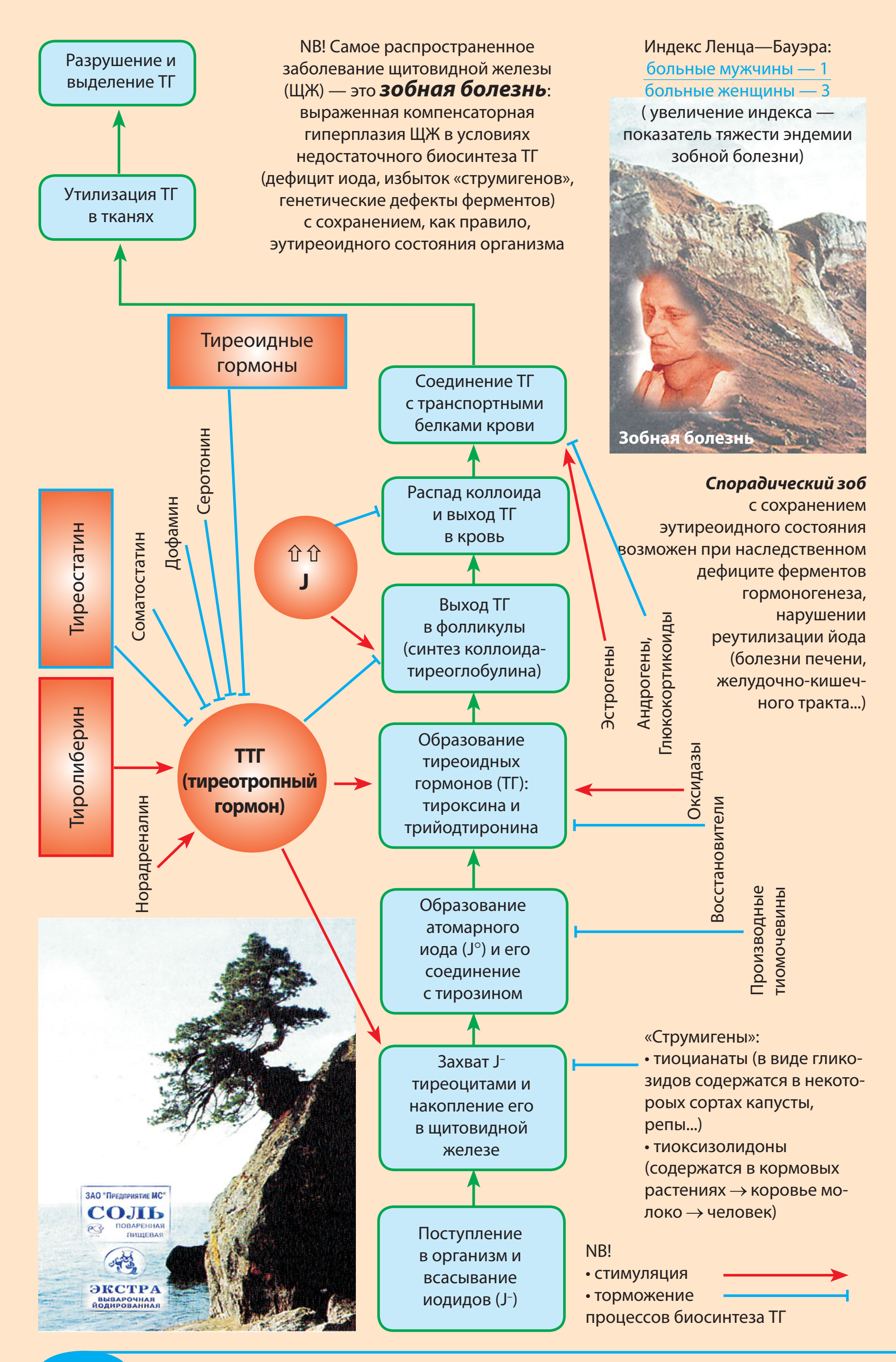
Протеинурия

Потеря белка (в основном альбуминов и, в меньшей степени, крупномолекулярных белков) — обычно более 3 г/сут.; может достигать 20–50 г/сут)

Почечная недостаточность. Уремия



Биосинтез тиреоидных гормонов. Зобная болезнь



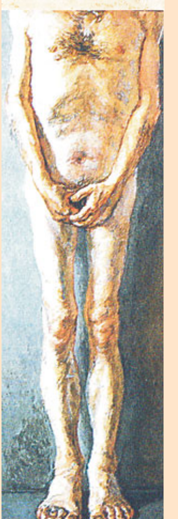
Тиреотоксикоз. Диффузный тиреотоксический зоб

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — это эндокринопатия, патогенетическую основу которой составляет избыточность эффектов тиреоидных гормонов (ТГ) при развитии различных заболеваний или при чрезмерном введении ТГ в организм с лечебной целью

Наиболее часто (≈80% всех случаев) тиреотоксикоз развивается при диффузном тиреотоксическом зобе — ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Перри) — заболевании, обусловленном избыточной секрецией ТГ диффузно увеличенной щитовидной железой.

ДТЗ — аутоиммунное заболевание с наследственной предрасположенностью; часто сочетается с носительством HLA — DQA1*0501, а также HLA-B8; наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск развития болезни в несколько раз





Зоб

Исхудание





Формы и причины развития тиреотоксикоза:

✓ *Железистая форма* (первичная) — при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите — болезни Хасимото (гипертиреоидная фаза — «хаситоксикоз»), радиационном тиреоидите, фолликулярном раке щитовидной железы, избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь)

✓ ***Дисрегуляторная форма*** (вторичная) — при острых и хронических психогенных травмах, повреждении гипоталамуса, базофильной аденоме аденогипофиза →
↑↑ секреция ТТГ

✓ ***Периферическая форма*** — при нарушении связи тиреоидных гормонов (ТГ) с транспортными белками, увеличении числа рецепторов к ТГ, пострецепторных нарушениях

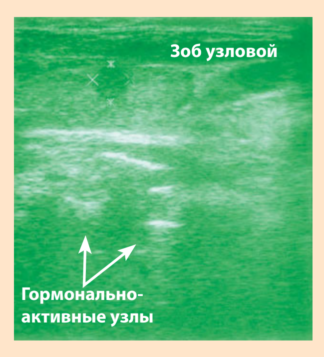
✓ ***Ятрогенная форма*** («искусственный», лекарственный тиреотоксикоз)

Патогенез ДТЗ:

Тиреоидстимулирующие антитела в т. ч. LATS (long-acting thyroid stimulator) = класс Jg G

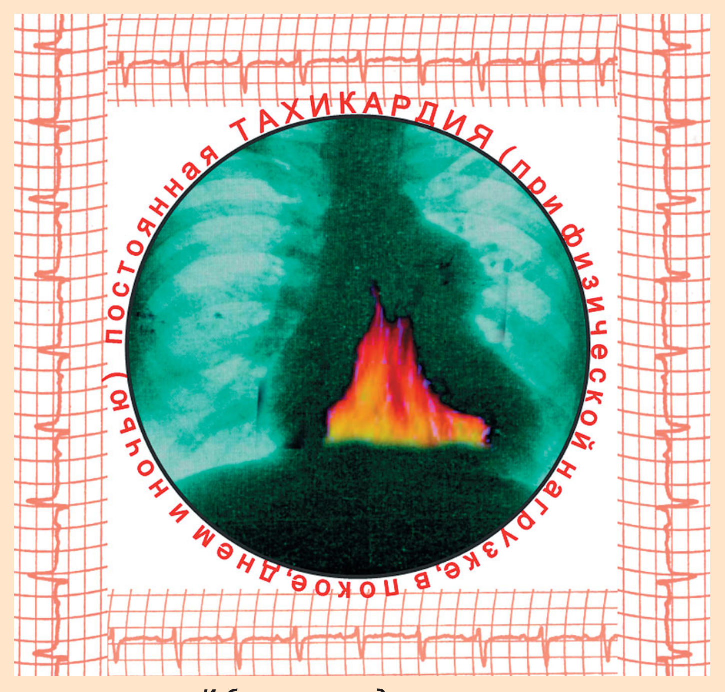
→ взаимодействие с олигосахаридным компонентом рецептора ТТГ → активация G-белка, аденилатциклазы и вторичных мессенджеров (диацилглицерола и инозитолтрифосфата), участвующих в механизмах действия ТТГ → ↑ бесконтрольный (отсутствие отрицательной обратной связи с тиреоидстимулирующими антителами) синтез ТГ → тиреотоксикоз

Проявления ДТЗ: общая слабость, исхудание. Нарушения ЦНС — раздражительность, беспокойство, повышенная возбудимость, лабильность настроения, потеря способности концентрировать внимание, расстройства сна. Нарушения сердечно-сосудистой системы — тахикардия, ↑ А$_{Дсист.}$, ↓ АД$_{диаст.}$, нередко — приступы мерцательной аритмии, → сердечная недостаточность. Нарушение ЖКТ — повышенный аппетит, диарея, умеренное ↑ печени, иногда — желтушность. Гипертермия, постоянное чувство жара, жажда, ↑ потливость. Мышечная слабость (↑ катаболизм белка, поражение периферической нервной системы, гипокалиемия), тремор рук, туловища. Глазные симптомы. Нарушения функции половых желез — у ♀: олиго- или аменорея, у ♂: снижение либидо и потенции; гинекомастия.



Ультразвуковое исследование щитовидной железы

«Тиреотоксическое сердце»



Избыток тиреоидных гормонов

Проявления «тиреотоксического сердца»:
- ↑ Частота сердечных сокращений (постоянное ощущение сердцебиения)
- ↑ Минутный объем сердца
- ↑ Систолический объем → ↑ $АД_{сист.}$
- ↓Диастолическое АД
- ↑Пульсовое АД (ощущение пульсации сосудов шеи, головы)
- Колющие боли в области сердца
- Мерцательная аритмия (нередко)

Калоригенный эффект:
- ✓ ↑ Трансмембранное перемещение субстатов окисления
- ✓ ↑ Потребление O_2 клетками
- ✓ Разобщение окисления (набухание митохондрий, действие НЭЖК)
- ✓ ↑ Скорость ряда АТФ — потребляющих процессов → усиление бесполезного цикла взаимопревращений СЖК и триглицеридов; ↑ синтез и распад белка
- ✓ ↑ Микросомальное окисление (субстратами окисления являются стероидные гормоны, холестерин...)

⇧t°

Активация симпато-адреналовой системы:
- Инактивация моноаминооксидазы
- Увеличение синтеза адренорецепторов

Механизмы поражения сердца:
- ↑ Калорическая стоимость работы в условия энергодефицита
- ↓ Процессы биосинтеза
- ↑ Катаболические процессы
- Обезвоживание кардиомиоцитов
- Ацидоз
- Ионный дисбаланс

Тиреотоксическая офтальмопатия. Экзофтальм

Аутоиммунное поражение мягких тканей орбиты (глазницы) и/или глазных мышц со вторичными изменениями глазного яблока в условиях развития различных эндокринных расстройств (в т.ч. при нарушениях функции щитовидной железы) носит название эндокринная офтальмопатия (греч. ophthalmos — глаз).

Экзофтальм «испуганный взгляд»

Экзофтальм

Виды и патогенез экзофтальма

Стресс, Инфекция, Ионизирующая радиация

? ? ? ?

Образование аутоантител к клеткам глазодвигательных мышц → Инфильтрация тканей иммуноцитами → ⇧ Синтез цитокинов → ⇧ Пролиферация фибробластов → Фиброз мышечной ткани → *«Миопатический» экзофтальм* (м.б. самостоятельной формой патологии)

Образование тиреостимулирующих антител → Диффузный тиреотоксический зоб (ДТЗ) → ⇧⇧Т3,Т4 → Функциональные изменения глазодвигательных мышц (ретракция верхнего века, редкое мигание, тремор век при их смыкании…) → *«Тиреотоксический» экзофтальм* /исчезает при излечении ДТЗ/

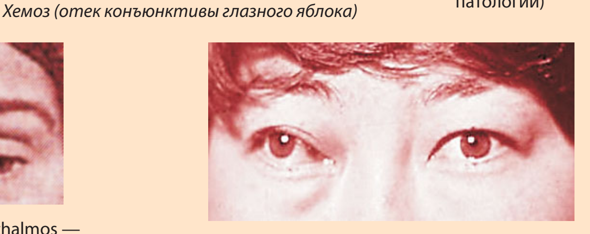
Экспрессия аутоантигенов в ретробульбарных тканях (на фоне генетического или развивающегося при ДТЗ дефицита иммуносупрессорных механизмов) → Инфильтрация тканей орбиты иммуноцитами → ⇧ Синтез цитокинов → ⇧ Пролиферация фибробластов → ⇧ Синтез гликозаминогликанов → Образование гидрофильных протеогликанов → Слизистый отек ретробульбарных тканей → *«Отечный» экзофтальм* (м.б. самостоятельной формой патологии)

Отставание верхнего века при взгляде вниз, полоска склеры над радужкой

Хемоз (отек конъюнктивы глазного яблока)



Офтальмоплегия (греч. ophthalmos — глаз+plēgē-удар) — паралич мышц глаз: неподвижность глазного яблока, опущение верхнего века (птоз)



Эндокринная миопатия: ротация глаза в сторону, ограничение его подвижности → диплопия (двоение в глазах)

Гипотиреоидные состояния. Микседема

Микседема (греч. myxa — слизь, oidēma — отек) — тяжелая форма гипотиреоза

Формы гипотиреоза взрослых

I. Железистая — «тиреогенная» (первичный гипотиреоз)

Этиология

А. Тиреоидиты:
- ✓ хронический аутоиммунный
- ✓ хронический фиброзный
- ✓ подострый вирусный
- ✓ подострый послеродовый

Б. Тиреостатическая терапия (передозировка радиоактивного йода, препаратов лития, тиреостатиков)

В.Тиреоидэктомия

Микседема

II. Дисрегуляторная — «гипофизарно-гипоталамическая» (вторичный гипотиреоз)

Этиология

❶ Нарушение синтеза и секреции тиролиберина вследствие поражения гипоталамуса

❷ Изолированный дефицит ТТГ (энзимопатические нарушения биосинтеза гормона)

❸ Приобретенный пангипопитуитаризм (болезни Симмондса/Шихена; облучение, крупные опухоли аденогипофиза)

III. Транспортная, рецепторная — «тиреоидно-резистентная», пострецепторная (периферический гипотиреоз)

Проявления гипотиреоза

Лицо лунообразное одутловатое; кожа сухая, холодная на ощупь, желтушная (признак гиперкаротинемии); выпадение волос на голове, бровях, ломкость ногтей, шелушение кожи (дистрофические изменения); отек не оставляющий ямки при надавливании (накопление связанной воды: перерождение белков подкожно-жировой клетчатки с образованием муцинободобного вещества, содержащего гиалуроновую и хондроитин-серную кислоты, обладающие высокой дисперсностью и гидрофильностью → накопление связанной воды); гипотермия; запоры, прогрессирующее снижение памяти; брадиалия (сонливость, отсутствие интереса к окружающим, инертность мышления (умственная отсталость может доходить до идиотии), боли в области сердца, склонность к брадикардии, у женщин — метроррагии, аменорея; нарастание массы тела на фоне сниженного аппетита.



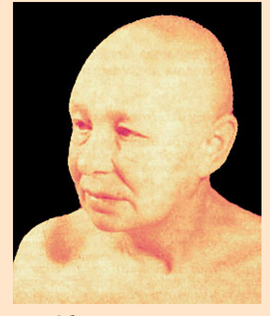
Симптом Хертога (выпадение волос в латеральной части бровей)



Лунообразное лицо при микседеме



Отек языка при микседеме



Облысение женщины при микседеме

Гипотиреоидные состояния. Кретинизм

Кретинизм *— форма патологии, характеризующаяся отставанием психического, соматического и полового развития вследствие резко выраженной недостаточности общебиологических эффектов тиреоидных гормонов*

А. **Спорадический** (греч. sporadikos — отдельный) **кретинизм**
(«врожденная микседема», болезнь Фагге)



Врожденная микседема:1 — мальчик 4 лет; 2 — он же после лечения в течение 57 дней; 3 — он же в 5 лет (прекращение роста — рецидив болезни); 4 — он же в 9 лет после проведенного лечения (возобновление роста, адекватное возрасту психическое развитие)

Причина развития — **врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы у ребенка вследствие**: тяжелых инфекционных болезней, белкового голодания, избыточного рентгеновского облучения, лечения тиреостатиками …. **матери в период беременности**

Основные проявления:
- Habitus (округлое без эмоций лицо, маленькие глаза, западение спинки носа, увеличенный язык, постоянное слюнотечение, карликовый рост, короткие конечности, короткая шея, большой живот — ожирение)
- Запаздывание физического развития
- Задержка психического и полового развития

Б. **Эндемический** (греч. endēmos — местный) **кретинизм** («истинный»)



Пациенты психолечебницы с зобами (восточная Швейцария; по M. Hirsch)

Причины развития:
- Дефицит йода в биосфере
- Поступление в организм струмогенных веществ (напр. тиоцианатов — содержатся в некоторых овощах)
- Повышенное содержание в биосфере некоторых микроэлементов: кобальта, молибдена, меди, цинка...
- Загрязненность окружающей среды гуминовыми соединениями
- Наследственные нарушения йодного обмена в эндемичных районах…!?!?

Основные проявления сходны со спорадическим кретинизмом
✚ ЗОБ
✚ Глухонемота
‼ Лечение малоэффективно

«Микседематозное сердце»

Признаки «микседематозного сердца»:
- Брадикардия (частота пульса ≈ 50–60 в мин.)
- Низкий вольтаж всех зубцов ЭКГ (в разных отведения ЭКГ зубцы P и T едва различимы)

I.
II.
III.
aV_R
aV_L

- Дилатация полостей сердца
- Выпотной перикардит
- Уменьшение венозного притока к сердцу
- Снижение сердечного выброса (сердечного индекса) до 1,2 л/мин/м²

*Наиболее убедительным доказательством связи изменений в сердце с микседемой является <u>увеличение вольтажа комплекса QRS при лечении тиреоидином</u>



Первичный гиперпаратиреоз

Первичный (син. железистый) гиперпаратиреоз — это форма эндокринопатии, патогенетическую основу которой составляет гиперфункция паращитовидных желез (избыточная продукция паратиреокринина), приводящая к нарушению **кальций-фосфорного гомеостаза** костной системы и организма в целом.

📖 Норма (содержание в крови):
- **Кальций** (всего) 2,25–2,55нмоль/л
- **Ca^{++}** 1,03–1,27 нмоль/л (≈45% от всего кол-ва кальция)
- **Фосфор** 0,69–1,25 нмоль/л).

Причины:
1. Доброкачественные аденомы одной паращитовидной железы(ПЩЖ);
2. Аденокарциномы ПЩЖ;
3. Гиперплазия всех ПЩЖ (редко).

Кальцитонин (антигиперкальциемический и гипофосфатемический пептидный гормон; синтезируется С-клетками щитовидной железы)— **антагонист ПТК**

ПТК

Паратиреокринин (ПТК; син. паратгормон) — пептидный гормон; синтезируется в паращитовидной железе (в норме их 4).

Остеогенез

NB! При высоких концентрациях ПТК преобладает стимуляция остеолиза; при низких — стимуляция остеогенеза

Остеолиз

Пролиферация остеокластов
⇩
Синтез коллагеназы, кислой фосфатазы
⇩
Лизис минерализованного остеоида и кристаллов гидроксиапатита
⇩
Высвобождение Ca^{++} из костей

ПТК
⇩
Витамин Д3
⇩
Повышение всасывания алиментарного кальция

Ca^{++}

Снижение реабсорбции фосфора

P

Остеокласт

Ca^{++}

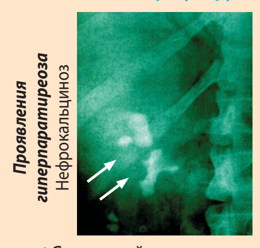
- Гиперкальциурия
- Гиперфосфатурия
- Полиурия

Ca^{++}

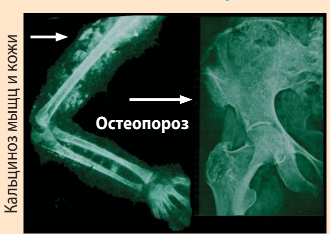
Ca^{++}

Гиперкальциемия

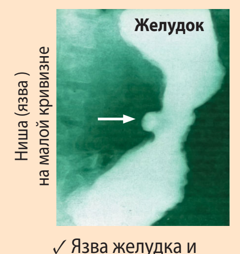
Остеогенез регулируется также цитокином — ядерным белковым фактором каппа Б



✓ Системный кальциноз (отложение солей кальция в почках, легких, миокарде, мышцах, коже, связках, хрящах, сухожилиях). Нефролитиаз.



✓ Системный остеопороз (наиболее уязвимы трубчатые кости, позвонки). Возможна генерализованная фиброзно-кистозная остеодистрофия (болезнь Реклингаузена). Повышенная ломкость костей.



✓ Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, не поддающаяся лечению обычными препаратами.

✓ Острый гиперкальциемический криз (при уровне Са в крови более 3,5 нмоль/л): резкая слабость (нарушение нервно-мышечной проводимости), рвота, полиурия, жажда (дегидратации), спутанность сознания, симптомы острого живота; аритмии сердца.

Гипопаратиреозы

Гипопаратиреоз — форма эндокринопатии,патогенетическую основу которой составляет недостаточность эффектов гормона околощитовидных желез — паратиреокринина(ПТК), выражающаяся в развитии гипокальциемии, гиперфосфатемии, гипомагниемии. Наиболее характерный признак — повышение нервно-мышечной возбудимости проявляющееся склонностью к тетаническим судорогам (тетании):

Первичная [железистая] форма
(абсолютная недостаточность ПТК)

- Ошибочное удаление или повреждение паращитовидных желез (ПЩЖ) при операциях на щитовидной железе (ЩЖ);
- Поражение ПЩЖ при инфекциях, облучении ЩЖ, аутоиммунных болезнях;
- Генетические дефекты ПЩЖ

Вторичная [паратиреокринин-резистентная] форма
(относительная недостаточность ПТК)

- Снижение чувствительности тканей к ПТГ (рецепторные и пострецепторные дефекты в клетках–мишенях)

Дефицит ПТК

↓ Пролиферация остеобластов
⇩
↓ Синтез коллагена
⇩
↓ Формирование органического остеоида и его минерализация (включение Ca^{++} в костную ткань)
⇩⇩
↓ Превращение остеобластов в остеоциты
⇩
↓ Остеогенез

↓ Остеогенез
⇩
↓ Высвобождение Ca^{++} из костной ткани)

Гипокальциемическая катаракта

Кариес

Гипокальциемия

Неврозы, нарушения психики

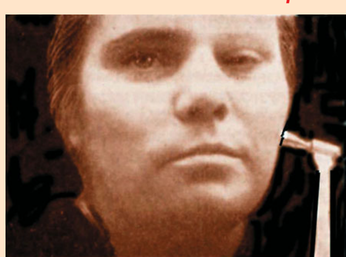
Тетания:

Приступу судорог обычно предшествует чувство онемения, ползания мурашек в области верхней губы, пальцев рук и ног.При этом: *перкуссия в месте выхода лицевого нерва кпереди от наружного слухового прохода вызывает сокращение мышц лба, верхнего века (симптом Хвостека); *перетягивание плеча жгутом приводит к характерному положению кисти — «рука акушера» (симптом Труссо). Затем развиваются болезненные тонические и клонические судороги отдельных групп мышц конечностей, лица, туловища. Возможно развитие ларингоспазма, пилороспазма, коронароспазма, болезненных спазмов кишечника, мочевого пузыря. Приступы тетании провоцируются различными раздражителями: болевыми, механическими, термическими; гипервентиляцией.

Существует зависимость между тяжестью тетании и степенью снижения Ca^{++} в крови.



Симптом «рука акушера»



Симптом Хвостека

(Симптомы скрытой судорожной готовности)



Симптом «конская стопа»

Остеопороз

Остеопороз (от греч. osteon кость + poros пора + ōsis;син.: разряжение кости) — **типовая форма патологии костной системы, патогенетическую основу которой составляет снижение массы минерального компонента** (кальцифицированного матрикса) **костной ткани** («остеопения») **с наруше нием ее «микроархитектуры»** (истончение и/или исчезновение трабекул), **обуславливающих повышенную ломкость костей и их предрасположенность к переломам** (при незначительных травмирующих воздействиях).

📖 *Механическая прочность кости зависит:*

1) на 80–90% от массы минерального компонента;
2) на 10–20% от строения кости (анатомических особенностей и микроархитектуры губчатого вешества — костных трабекул (лат. *trabecula ossea*), состояния коллагенового матрикса и костного мозга.



Локализация наиболее частых переломов костей при остеопорозе

📖 *Частота переломов шейки бедренной кости* в общей структуре травм достигает 5–7% от числа всех переломов. Наиболее часты такие переломы у лиц пожилого возраста (особенно у женщин). В США, например, количество переломов бедра достигает 250 тыс. в год (17–20% пострадавших погибают в течение года, чаще всего, в результате осложнений — пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и др.).

Формы остеопороза

Первичный

А. Постменопаузальный (I тип) ;
Б. Возрастной (II тип)

NB! Остеопороз — одна из основных медико-социальных проблем пожилых людей.

В. Идиопатический («остеопороз молодых»)

Вторичный

✓ Гормональный (гипер-паратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко–Кушинга, сахарный диабет)
✓ Ревматоидный;
✓ Гастроэнтеральный (синдром мальабсорбции);
✓ Гепатогенный;
✓ Ятрогенный (лечение глюкокортикоидами, калий-уретиками).

Регионарный

Основные причины:
- Нарушения кровообращения;
- ⇧⇧ Нагрузка на конечность, ее длительная иммобилизация;
- Ожоги, отморожения;
- Невриты и т.д.

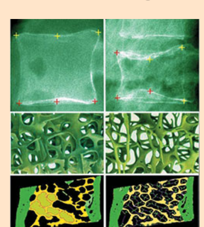
Системный

Основные причины:
- Повреждения крупных нервных стволов;
- Токсикоз;
- Несбалансированное питании (⇩ кальция),
- Малоподвижный образ жизни...



Патогенез: ⇩ Эстрогены (антагонисты паратгормона, активаторы кальцитонина) ⇨ ⇧ Резорбтивное действие паратгормона и вит. Д3 на костную ткань ⇨ ⇩ Антирезорбтивный эффект кальцитонина ⇨ ⇩ Масса *trabecula ossea* ⇨ **Остеопороз** позвонков, костей таза … **у женщин 50-70 лет**.

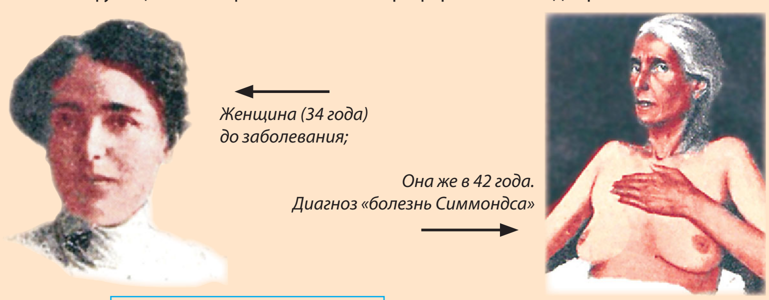
«Костные» боли при остеопорозе:
✓ преходящие,
✓ мигрирующие,
✓ метеозависимые,
✓ усиливаются при физ. нагрузках и переутомлении.



Микроархитектура позвонка:
А. Норма
Б. Остеопороз
(различные методы исследования — по E. Legrand, 2002)

Гипофизарная кахексия

Патогенетическую основу данной формы патологии составляет снижение или прекращение продукции гормонов аденогипофиза со вторично развивающейся гипофункцией гипофиззависимых периферических эндокринных желез.

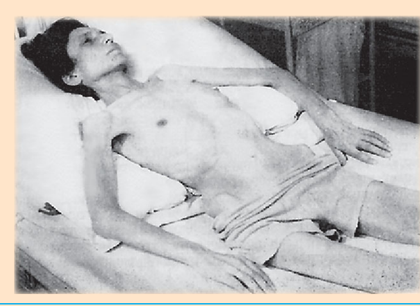


Женщина (34 года) до заболевания;

Она же в 42 года. Диагноз «болезнь Симмондса»

Болезнь Симмондса

Причины развития:
- Травмы основания черепа
- Опухоли, разрушающие аденогипофиз
- Кровоизлияния в аденогипофиз
- Тромбоз, эмболия сосудов аденогипофиза
- Инфекционно-токсические процессы (туберкулез, сифилис, менингит, грипп..)
- Тяжелое общее голодание…



Проявления:

• резкое прогрессирующее истощение организма; • преждевременное старение; • тяжелые общие обменно-трофические расстройства (возможно развитие гипогликемической комы); • грубые поражения нервной системы; • декальцинация костей (остеопороз, боли);• снижение активности всех органов и систем организма

Болезнь Шихена (послеродовый гипопитуитаризм)

Причина развития: *нарушение портального кровоснабжения аденогипофиза (спазм сосудов!?) в условиях* ***тяжелой кровопотери и коллапса при родах*** *с последующим его аутоиммунным поражением*



Болезнь Шихена, протекающая с клинической картиной микседемы

Проявления:

Вначале болезни — головные боли, обмороки, сноподобное помрачение сознания, агалактия, анорексия, полиурия;

Позже — грубые обменно-трофические расстройства (ломкость ногтей, выпадение волос, разрушение зубов...); признаки гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности; истощение организма

Нервная анорексия (синдром Килина)

Травмирующие нервно-психические воздействия



Больная 18 лет

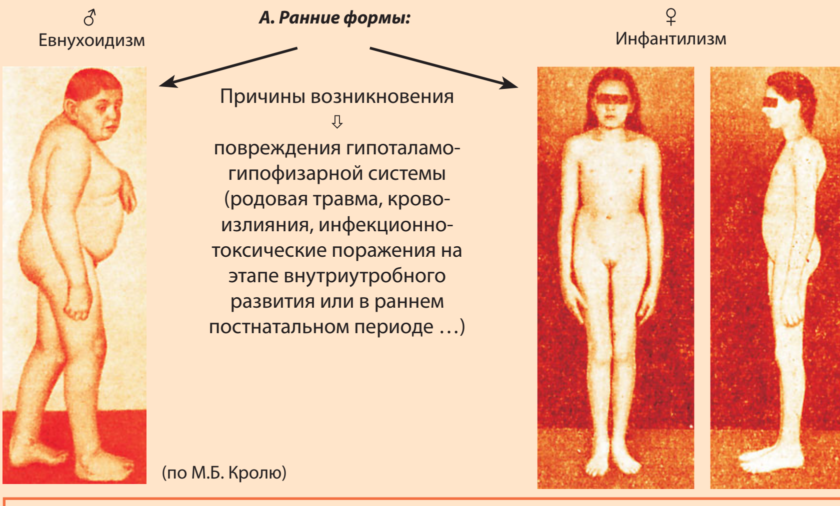
Гипофизарный гипогонадизм

Гипофизарный гипогонадизм — форма патологии, развивающаяся при дефиците гонадотропных (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) гормонов гипофиза:

А. Ранние формы:

♂ Евнухоидизм

♀ Инфантилизм



Причины возникновения

⇩

повреждения гипоталамо-гипофизарной системы (родовая травма, кровоизлияния, инфекционно-токсические поражения на этапе внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде …)

(по М.Б. Кролю)

Основные проявления:

✓ Недоразвитие первичных и вторичных половых признаков;
✓ Непропорциональное телосложение (относительно укороченное туловище, длинные конечности при высоком росте);
✓ Ожирение (часто);
✓ Поведенческие особенности (неустойчивость настроения, несамостоятельность, склонность к фантазированию, моторная неловкость, застенчивость...)

Б. Поздняя форма — ранний псевдоклимакс

Поражения гипоталамо-гипофизарной системы (опухоли — краниофарингиома, хромофобная аденома гипофиза, инфекционно-токсические процессы, нарушения мозгового кровообращения…)





Характерные черты лица евнуха: отсутствие оволосения, масса мелких морщинок, округлость лица по которому трудно определить возраст больного, усталое равнодушное выражение, бледность, слабый птоз век, признаки сенильности

(по И. Мадьяру)

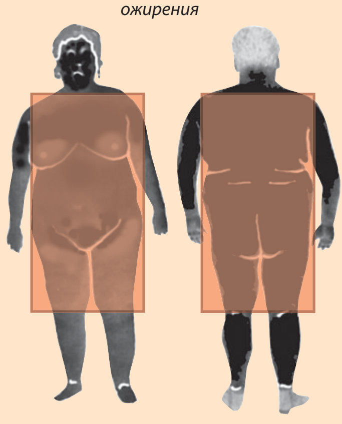
Проявления (признаки раннего старения):

🔔 Инволюция вторичных половых признаков,
♂ — Половая импотенция,
♀ — Нарушения и прекращение менструаций,
☹ Обменные расстройства (ожирение или исхудание),
☹ Нарушения сердечно-сосудистой системы,
☹ Неврологические расстройства
…

Ожирение нейро-эндокринного типа

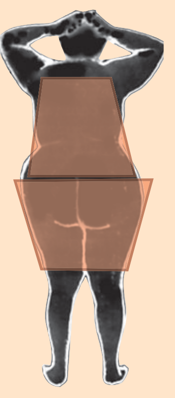
А. **Гипоталамо-гипофизарное ожирение** — это форма нейроэндокринной патологии, возникающая вследствие дефицита ряда гормонов аденогипофиза (β-липотропина, СТГ, ТТГ, АКТГ). Причины развития: вирусные поражения, интоксикации,

Равномерный тип ожирения



травмы головного мозга, энцефалиты… (нередко — ??). Заболевание развивается чаще в возрасте15–35 лет; прибавка в весе (20–30 и > кг) происходит быстро; ожирение чаще всего носит равномерный (диффузный) характер; возможно ожирение вертельного типа — стеатопигия (стеато — +греч. pygē — ягодица) –чрезмерное отложение жира в области ягодиц, бедер, грудных желез; и др.

Поясной (вертельный) тип ожирения

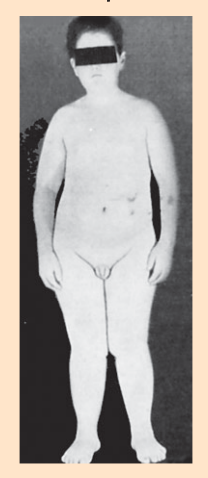


Ожирение сопровождается различными вегетативными и трофическими расстройствами, возможен сахарный диабет

Б. **Адипозо-генитальная дистрофия (болезнь Фрелиха)** — это форма нейроэндокринной патологии, возникающая вследствие дефицита гонадотропных гормонов и β-липотропина. Причины развития: энцефалиты, менингиты, травматические поражения черепа с кровоизлиянием в 3 желудочек мозга, опухоли...

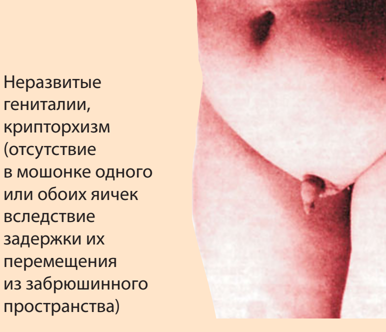
Клиника:
2 основных симптома: ***ожирение*** с преимущественным отложением жира в области нижней части живота, таза, верхней части бедер; и ***гипогенитализм***

Болезнь Фрелиха



Ожирение связано с нарушением мобилизации жира из жирового депо вследствие поражения трофических центров в гипоталамусе, а также с усилением функции инсулярного аппарата из-за развития толерантности к углеводам.

Неразвитые гениталии, крипторхизм (отсутствие в мошонке одного или обоих яичек вследствие задержки их перемещения из забрюшинного пространства)



Болезнь Фрелиха



Дефицит фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов характеризуется:
✓ В пубертатном периоде — задержкой полового развития,
✓ В зрелом возрасте: у мужчин — гипоплазией простаты, наружных половых органов; у женщин — нарушениями менструаций (дисменорея) или аменореей.

Нарушения синтеза и действия СТГ

Соматотропный гормон (СТГ):
- Усиливает синтез белка
- Активирует хондро- и остеогенез
- Оказывает жиромобилизующее действие
- Обладает контринсулиновой активностью

Гипофизарный гигантизм — это эндокринная «ранняя» форма патологии, выражающаяся в усиленном росте (выходящим за пределы высших норм для данного возраста, пола и национальности: как правило, для мужчин — более 200 см, для женщин —190 см) вследствие гиперпродукции СТГ.
Кроме высокого роста, отмечается:
- ✓ увеличение размеров внутренних органов (спланхномегалия)
- ✓ снижение резистентности организма к инфекции (иммунодефицит)
- ✓ недостаточное развитие вторичных половых признаков
- ✓ задержка полового развития — гипогонадизм (не всегда!)



Гипофизарный нанизм
(карликовым считается рост у мужчин — <130 см, у женщин — <120 см)
⇩⇩⇩⇩⇩⇩⇩⇩⇩⇩
Патогенетическая основа:
- ✓ ↓ синтез СТГ или инсулиноподобного фактора роста1 — ИФР1 («соматомедин С» – посредник всех основных метаболических эффектов СТГ в постнатальном периоде)
- ✓ дефицит/дефект рецепторов к СТГ или к ИФР1.

Причины развития:

А. **Гигантизма**
- Эозинофильная аденома гипофиза
- Инфекционно-токсические поражения головного мозга
- Черепно-мозговые травмы…

Б. **Гипофизарной микросомии**
- Мутации генов СТГ, ИФР1 и рецепторов к ним
- Поражения аденогипофиза (опухоли: краниофарингиома, гамартома, саркома; родовая травма, разрыв ножки гипофиза, нарушение кровообращения, радио- или химиотерапия опухолей головы, аутоиммунное повреждение ацидофильных клеток гипофиза…)

Первые признаки задержки роста обнаруживаются у детей в возрасте 2–3 лет; пропорции тела ребенка при этом нормальные. Характерными являются: задержка дифференцировки и окостенения скелета, нарушение развития и смены зубов, задержка полового развития. Кожа у больных нежная, тонкая. Избыток массы тела характерен для синдрома Ларона (дефект рецепторов к гормону роста). Черты лица мелкие, нередко — выступающий лоб и «западающая» переносица. Возможна задержка умственного развития (психика отличается своеобразным эмоциональным инфантилизмом).

Многочисленные примеры свидетельствуют: сверхвысокий рост также как и гипофизарный нанизм могут быть вполне совместимы с социальной активностью, физической и интеллектуальной полноценностью индивида.

Акромегалия



Акромегалия — это поздняя, парциальная форма патологии аденогипофиза, обусловленная значительным увеличением продукции соматотропного гормона. Болезнь характеризуется непропорциональным увеличением и утолщением конечностей и костей черепа (следствие активации периостального роста костей), увеличением мягких тканей — мышц, соединительной ткани, кожи и внутренних органов (спланхномегалия)



Причина заболевания — ацидофильная (эозинофильная) аденома аденогипофиза.



До болезни





До болезни



Как правило, гиперсекреция СТГ сопровождается повышением или снижением функции щитовидной железы (↑↓ тиреотропного гормона) и половых желез (↑↓ гонадотропных гормонов)

У больных, страдающих акромегалией, повышается основной обмен, нарушается сердечная деятельность (проявления гипертиреоза); в 10–20% случаев развивается инсулинорезистентный сахарный диабет; возникает остеопороз, у женщин — нарушается менструальный цикл, у мужчин отмечается импотенция; нередко — головные боли …



Кисть больной акромегалией







На рентгенограмме больного акромегалией: сильно развитые кости лицевого черепа, изменено соотношение между лицевым и мозговым черепом, увеличены промежутки между зубами

Соматотропный гормон (СТГ):

📖 Белковый обмен:
- Увеличивает (с участием инсулина и глюкокортикоидов) синтез белка, повышая проницаемость мембран для аминокислот и синтез РНК;
- Снижает распад белка, подавляя активность некоторых протеаз;

📖 Углеводный обмен:
- Активирует гликогенолиз (увеличивает продукцию глюкагона);
- Стимулирует выработку инсулина, но тормозит поступление глюкозы в клетки;
- Активирует инсулиназу;

📖 Жировой обмен:
- Активирует мобилизацию жира из жирового депо;
- Увеличивает липолиз и окисление жира (в присутствии глюкокортикоидов)

Гиперпролактинемия патологическая (стойкая, неадекватная)

Регуляция продукции пролактина

гипоталамус

ДОФАМИН

тормозной медиатор нисходящих церебро-спинальных путей

пролактин-продуцирующая клетка гипофиза

дофаминергические рецепторы

–

активность аденилатциклазы

–

ц АМФ

–

активность транспортных кальциевых каналов

уменьшение

внутриклеточное содержание кальция

–

активность гена синтеза пролактина

–

пролактин

эффекты

Микропролактинома /чаще у женщин/ (магнитно-резонансная томография)

Вазоинтестинальный полипептид (ВИП) и его предшественник *пептид-гистидин-метионин* +

Формы гиперпролактинемии (ГП)

ГП — *самостоятельное заболевание* (синдром Киари—Фроммеля)

Причины:

- Аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы)
- Идиопатические нарушения гипотала- муса (⇩дофамина !?)
- Пролактин-продуцирующие внегипофизарные апудомы

↓

Аменорея с персистирующей лактацией

↑

ГП — *симптом других заболеваний:*

- Эстроген-продуцирующих опухолей
- ВИПом
- Неврозов
- Цирроза печени и т.д.

Мадонна Литта
Леонардо да Винчи



Макропролактинома /чаще у мужчин/ (тепловизионная диагностика)

Ингибирование синтеза рецепторов

Эстрогены

Тиролиберин

Гонадолиберин

Увеличение продукции пролактина возможно в условиях стресса, при физических нагрузках, снижения уровня сахара в крови

Проявления гиперпролактинемии (у женщин):

- Гипогонадизм — нарушения овариально-менструального цикла, бесплодие

Пролактинома ⇨ ГП ⇨ ⇧Дофамин ⇨⇩Гонадотроп. рилизинг – фокторы ⇨ ⇩ГТГ ⇨ Гипогонадизм

Патологическая гиперпролактинемия — одна из основных причин бесплодия женщин!!!

- Галакторея (персистирующая лактация) — постоянное выделение молокоподобной жидкости из молочных желез)
- Фиброзно-кистозная мастопатия (от греч. mastos — грудь)
- Общее или регионарное ожирение (нередко!)
- Гирсутизм (невыраженный)
- Головные боли, снижение зрения (обусловлены растущей пролактиномой)

Болезнь (синдром) Иценко–Кушинга

Нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе → ↑ АКТГ → вторичный гиперкортицизм: **болезнь Иценко–Кушинга**

Кортикостерома → первичный гиперкортицизм: **синдром Иценко–Кушинга**

Проявления



Плеторическое ожирение у больных детей (здесь — мальчик)



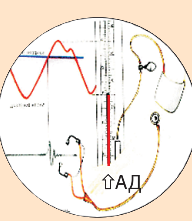
Матронизм (отложение жира на лице)



Гинекомастия (у юноши)

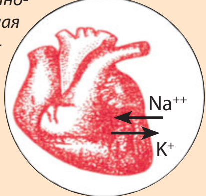


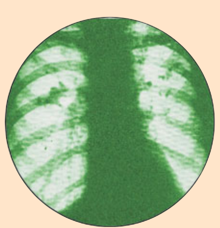
Striae *(стрии) — атрофические полосы растяжения через которые просвечивают сосуды*



Гипертензия (систолическо-диастолическая): стойкая, выраженная ⇨ вторичные нарушения (часто!)

Элекролитно-стероидная кардиопатия



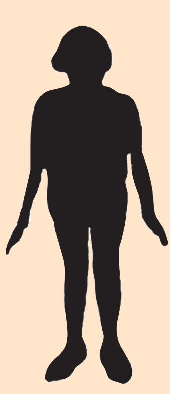


Туберкулез легких

Иммуннодефицит: склонность к инфекционным болезням, множественные фурункулы, карбункулы, угри

Остеопороз (распад белковой матрицы и декальцинация костей позвоночника, ребер)





Диспластическое ожирение «по верхнему типу», (непропорциональное телосложение, худые конечности)



Гипертрихоз

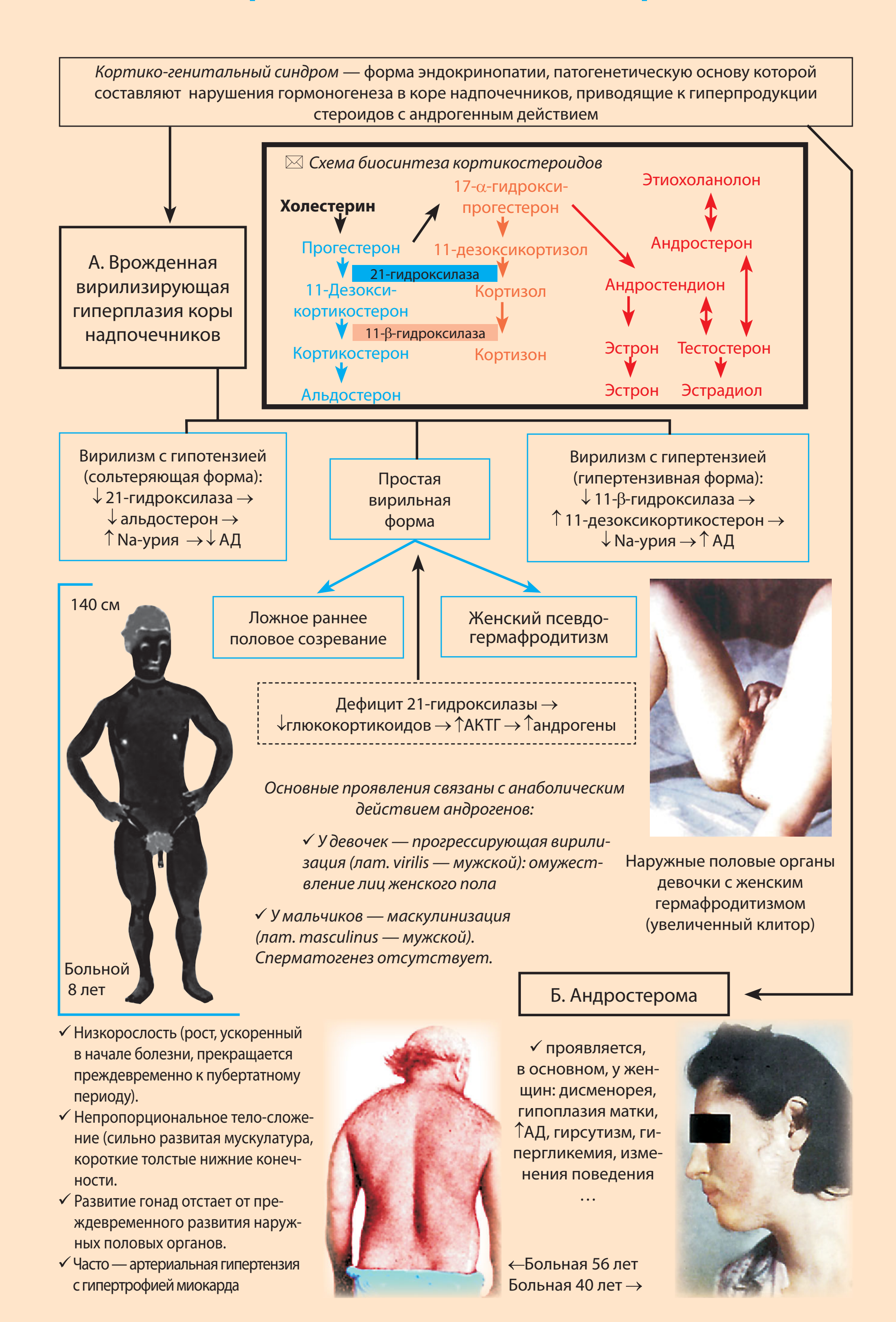
Стероидный сахарный диабет



Диабетическая стопа

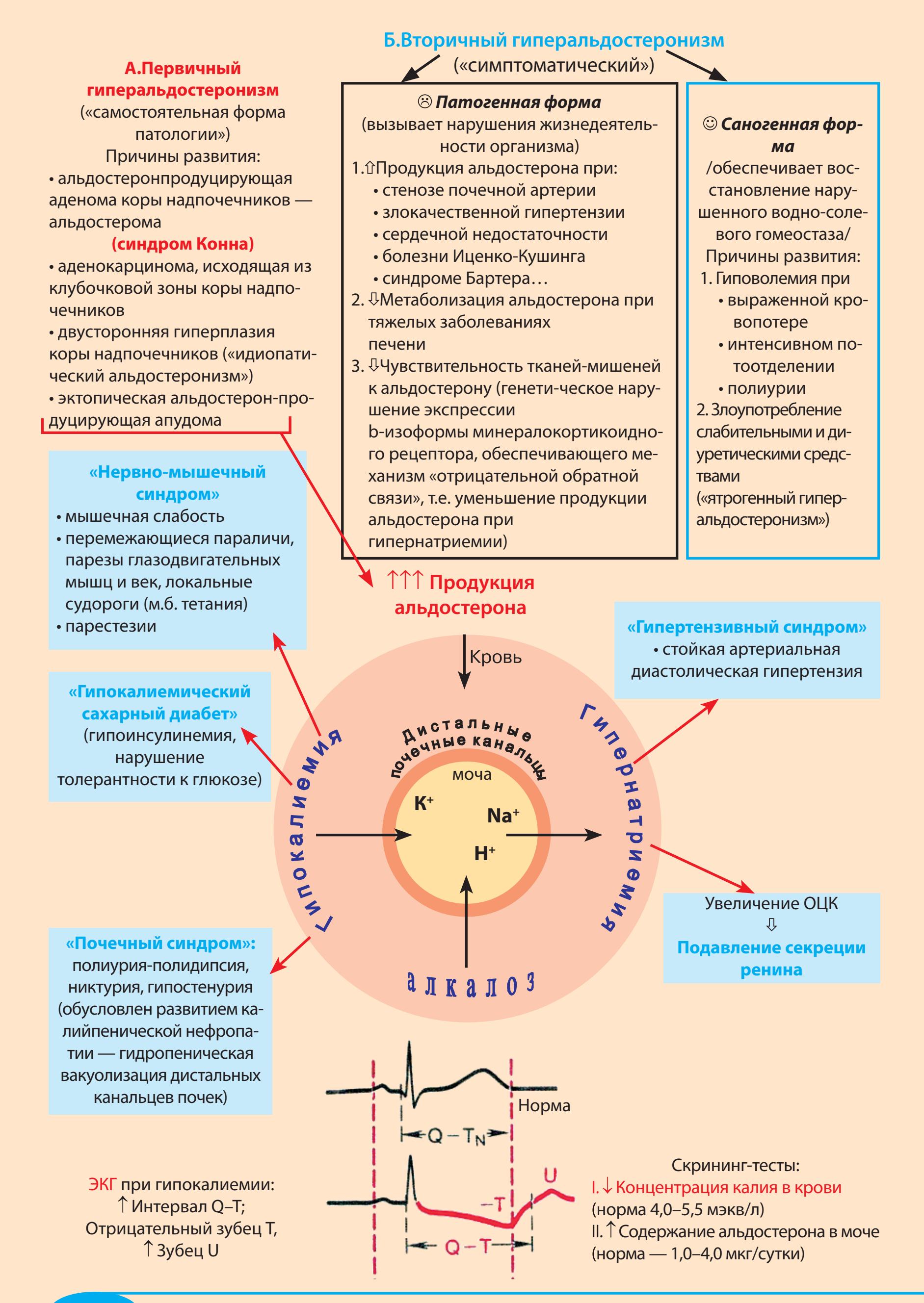
У лиц женского пола — **вирилизация**: гипоплазия матки и яичников, дисменорея, аменорея, гипертрихоз, низкий грубый голос	У лиц мужского пола — **демаскулинизация**: гипоплазия яичек, снижение либидо и потенции, уменьшение полового члена

Кортико-генитальный синдром



Гиперальдостеронизм (гиперминералокортицизм)

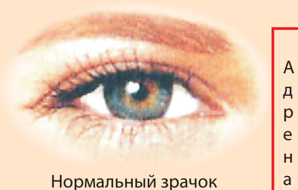
***Гиперальдостеронизм** — собирательное понятие, обозначающее полиэтиологичный, патогенетически неоднородный, саногенетически неоднозначный обменно-эндокринный синдром, проявляющийся повышением эффектов альдостерона и других минералокортикоидов*



Феохромацитома

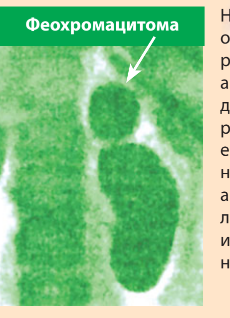
Феохромацитома *— гормонально-активная опухоль из мозгового слоя надпочечников или из экстраадреналовой* ***хромафинной ткани.***

Формы заболевания



Нормальный зрачок

Адреналин



Норадреналин

мидриаз (расширенный зрачок)

«Пароксизмальная» характеризуется приступами артериальной гипертензии- **кризами** (на фоне нормального АД), провоцируемыми стрессорными воздействиями, физическими нагрузками, одновременным приемом большого количества пищи

Резкое повышение АД сист. (нередко до 250–300 мм рт. ст.) при гиперпродукции адреналина

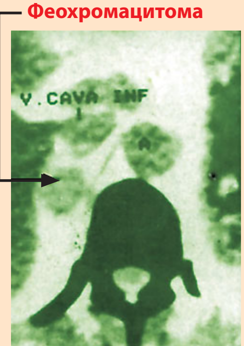
Систоло-диастолическая гипертензия — при гиперпродукции норадреналина

Проявления приступа

- ✓ Резкая головная боль
- ✓ Головокружение
- ✓ Бледность кожных покровов
- ✓ Акроцианоз
- ✓ Парестезии
- ✓ Гипертермия (↑t° тела до 40° и выше)

- ✓ Нейро-психическое возбуждение, чувство страха
- ✓ Тахикардия (м.б. — брадикардия)
- ✓ Боли в области сердца
- ✓ Локомоторные расстройства (крупная дрожь во всем теле, эпилептиформные судороги, преходящие и стойкие парезы)
- ✓ Мидриаз
- ✓ Гипергликемия, глюкозурия

Феохромацитома



(компьютерная томограмма на уровне XI грудного позвонка)

Приступ (продолжительность от неск. мин до неск. часов) может осложниться кровоизлиянием в сетчатку, геморрагическим или ишемическим инсультом.

Приступ может закончиться **летально** из-за развития коллапса, недостаточности левого желудочка сердца, отека легких!

«Стабильная» характеризуется **стойкой гипертензией** в связи с постоянной гиперпродукцией катехоламинов

Проявления

(по сравнению с пароксизмальной формой — более тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы) :

- Миокардиодистрофия
- Раннее развитие атеро-склероза с поражением коронарных сосудов

Могут развиться:

- Сахарный диабет (длительный гликогенолиз, ингибирующее влияние адреналина на β-клетки)
- Синдром Иценко—Кушинга (стимуляция адреналином синтеза АКТГ)
- Прогрессирующие расстройства зрения, слуха, ослабление памяти.

Эффекты норадреналина:

- ↑ АД сист. и диаст.;
- ↑ Коронарный кровоток;
- Брадикардия — реакция на ↑ АД

Эффекты адреналина:

- Активация ЦНС и сердечной деятельности;
- Спазм сосудов кожи,почек;
- Повышение систолического АД;
- Расширение сосудов миокарда, скелетных мышц, гладких мышц бронхиол и ЖКТ;
- Снижение диастолического АД;
- Гипергликемия; повышение основного обмена

Надпочечниковая недостаточность

Недостаточность кортикостероидов
(гипокортицизм)

Острая форма

Хроническая форма
(болезнь Аддисона)

Первичная
(«железистая»)

Вторичная
«Гипоталамо-гипофизарная»
(↓ синтез АКТГ)

Скрытая форма
(«скрытый аддисонизм»)

1. Кровоизлияния в надпочечники
(синдром Уотерхауса—Фридериксена): родовая травма — наложение щипцов, трудные роды, асфиксия новорожденного; токсикоз беременности, молниеносная пурпура; менингококковая септицемия, гемофилия…
2. Тромбоз сосудов надпоч.
3. Синдром «отмены» (при удалении гормонально-активной опухоли надпочечника, т.к. другой надпочечник может быть атрофированным из-за ↓ синтеза АКТГ)

1. Общие тяжелые заболевания
2. Хронический стресс
3. Нарушение транспортной связи гормонов

← Болезнь Аддисона →

Поражение надпочечников:
*Туберкулезное *Аутоиммуное
*Опухолевое *Токсикоинфекционное
*Генетически детерминированное

Проявления:
- ↓↓АД (сосудистый коллапс — часто!)
- Резкое обезвоживание организма
- Грубые диспептические расстройства
- Тяжелые нарушения нервной системы
- Выраженная гипогликемия (м.б. кома)
- Гипотермия

<u>Проявления «скрытого аддисонизма»:</u>
- Быстрая физическая утомляемость
- Тенденция к гипогликемическим реакциям
- Наклонность к гипотензивным реакциям (обмороки — часто!)

Болезнь Аддисона *(проявления, патогенез)*:

- *Мышечная слабость*/гиподинамия: энергодефицит (↓запас гликогена в печени и мышцах, гипогликемия); нарушение кровоснабжения мышц — перераспределение кровотока при физической нагрузке из-за выпадения пермиссивного действия кортикостероидов по отношению к катехоламинам; расстройства обмена электролитов — гипонатриемия, гиперкалиемия: атрофия мышечной ткани из-за снижения белково-анаболического действия кортикостероидов.



- *Артериальная гипотензия*: снижение чувствительности сосудов к вазоконстрикторным воздействиям; гиповолемия из-за развития рвоты, диареи.
- *Диспептические расстройства*: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, поносы.
- *Похудание*: обезвоживание организма, распад мышечной ткани, нарушения пищеварения.
- *Нервно-психические расстройства*: депрессия или повышенная нервная возбудимость
- ***Пигментация кожи и слизистых оболочек***: отложение меланина *(АКТГ – структурный аналог меланостимулирующего гормона)* • Импотенция, аменорея и др.

Гермафродитизм

Гермафродитизм (син.: бисексуальность, двуполость, интерсексуальность) — это, как правило, наследственная форма патологии, характеризующаяся наличием у одного и того же индивидуума признаков обоих полов.

Виды нарушения формирования гонад

1. Агенезия гонад (полное отсутствие или недоразвитие половых желез)

Псевдогермафродитизм (наличие признаков противоположных гонадальному полу индивидуума). Включает все формы тестикулярной и экстрагенитальной (надпочечниковой, лекарственной и др.) врожденной патологии полового развития.



(фото по R. Witkowski с соавт.)

2. Наличие герминативных структур обоих полов

Истинный (гонадальный) гермафродитизм

Очень редкое заболевание!

Признаки, определяющие пол человека:

1. Набор половых хромосом.
2. Наличие генеративных элементов гонад (семенников, фолликулов).
3. Содержание (спектр) в организме половых гормонов.
4. Вторичные половые признаки (телосложение, развитость молочных желез, тип оволосения, тембр голоса).
5. Внутренние и наружные половые органы.
6. Психо-сексуальная направленность.

Несоответствие у субъекта какого-либо одного из указанных признаков остальным (особенно двуполое строение половых органов) позволяет относить его к группе гермафродитов (интерсексуалов).



Интактный петух

Кастрированный петух

Кастрированный петух с пересаженным яичником



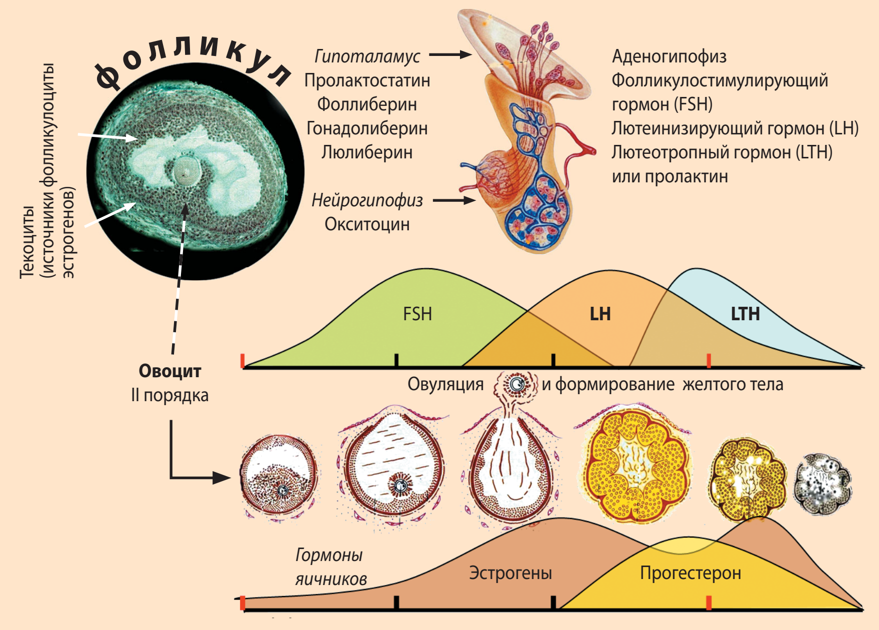
Интактная курица



Кастрированная курица

Кастрированная курица с пересаженным семенником

Гормональная регуляция Cyclus Menstrualis

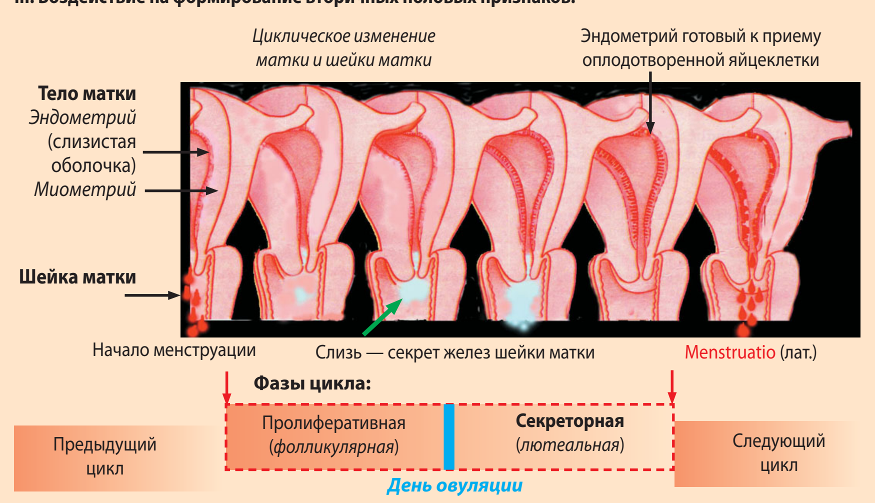


Основные эффекты эстрогенов:

I.Действие на производные мюллеровской трубки: матку, яйцеводы и влагалище:
⇧ высоты эпителия и утолщение мускулатуры яйцеводов; ⇧ ритмических сокращений мускулатуры трубы во время овуляции;гипертрофия эндометрия и миометрия; ⇧ моторики матки; метаболические изменения, в т.ч. появление щелочной фосфатазы,имеющей важное значение для синтеза протеина и гликогена ;превращение цилиндрического эпителия шейки матки в многослойный эпителий; ⇧ секреторной функции трубчатых желез шейки матки, циклическое изменение влагалищного эпителия, накопление в нем гликогена …

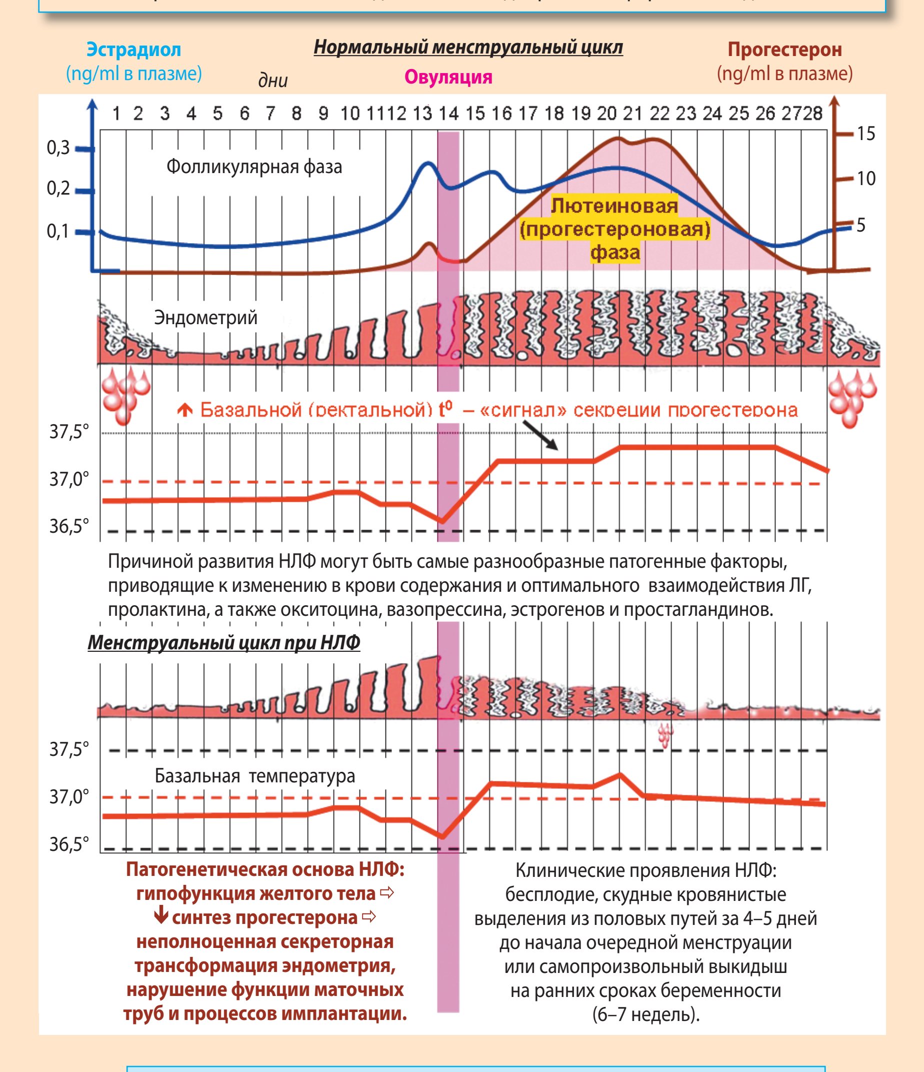
II. Влияние на наружные половые органы: гипертрофия больших и малых срамных губ, увеличение клитора, усиление секреции бартолиниевых желез….

III. Воздействие на формирование вторичных половых признаков.



Женское бесплодие; недостаточность лютеиновой фазы менструального типа

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) меструального цикла — одна из основных причин женского бесплодия (≈25% «эндокринных» форм бесплодия)



Диагностические критерии недостаточности лютеиновой фазы:

1. Укорочение второй (гипертермической)фазы цикла до 3–4 дней вместо 11–12 дней при нормальном овуляторном цикле.
2. Снижение концентрации прогестерона в крови (или прегнандона в моче) по сравнению с овуляторным менструальным циклом.
3. Отсутствие признаков секреторной трансформации при гистологическом исследовании соскоба эндометрия.

Женское «эндокринное» бесплодие

«Бесплодие» — неспособность половозрелого организма к зачатию.
(по определению ВОЗ бесплодным считается такой брак, при котором беременность не наступает в течение 1 года при систематической половой жизни без контрацепции).
«Эндокринное» бесплодие обусловлено нарушением функции яичников.
Нарушения генеративной функции яичников характеризуются:
а) дисменореей (расстройством менструального цикла: его фолликулиновой и/или лютеиновой фазы) или аменореей;
б) отсутствием овуляции с наличие гипо- или гиперэстрогении.

Аменорея — отсутствие менструаций у женщин половозрелового возраста: а) первичная /у женщин старше 17 (16) лет при наличии у них признаков полового созревания и отсутствии в анамнезе хотя бы одной менструации/; б) вторичная /аменорея в течение более 3 мес и наличие в анамнезе нормальных менструаций/.

«Гипоталомо-гипофизарно-овариальная система»

Эндорфины
Дофамин
Норадренлин
Лептин
Аппетитрегулирующие факторы
Hypothalamus
Гонадотропные рилизинг-факторы
Hypophysis
ФСГ-ЛГ
⇧ Пролактин + ⇧ ТТГ
⇧ Т3, Т4
⇧ АКТГ
Glandula suprarenalis
⇧ Андрогены
(гиперандрогения надпочечниковая)
Вторичный поликистоз яичников
Фолликулярная фаза
Ovarium
Гипер-андрогения яичниковая
Эстрадиол
Прогестерон
Uterus
Cervix uteri
Аменорея

<u>*Основные формы аменореи и причины её развития*</u>

«Алиментарная»
избыточность/недостаточность жира - источника стероидных гормонов)
Жир – элемент половой системы

«Кортикальная»
Психотравмирующие воздействия
Нервная анорексия
Опухоли, инфекция

«Гипоталамическая»
Нарушения продукции (часто дефициты) гонадотропных
рилизинг – факторов (ГРФ)

«Гипофизарная»
Аденомы, воспаление, некроз, травмы …. гипофиза

«Овариальная»
Кастрация
Овариальная дисгенезия / агенезия
Резистентность яичников к ФСГ,ЛГ
Аутоиммунное поражение, опухоли, поликистоз яичников
(синдром Штейн – Левенталя)

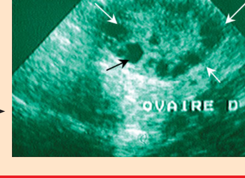
«Постовариальная»
Аплазия матки, шейки матки
Атрезия (atresia cervicis uteri)
Рубцевание,стенозирование, аплазия,атрезия влагалища

«Экстраовариальная»
Микседема / Тиреотоксикоз
Дисфункция коры надпочечников

«Печеночная»
⇅ : связь гормонов с транспорт-ными белками, метаболизация гормонов, их выведение с желчью

Синдром Stein–Leventhale:

- ✓ Аменорея
- ✓ Гирсутизм,акне
- ✓ Ожирение
- ✓ ⇧ в крови LH и/или андрогенов
- ✓ Гистологически или **эхографически выявленный поликистоз яичников**

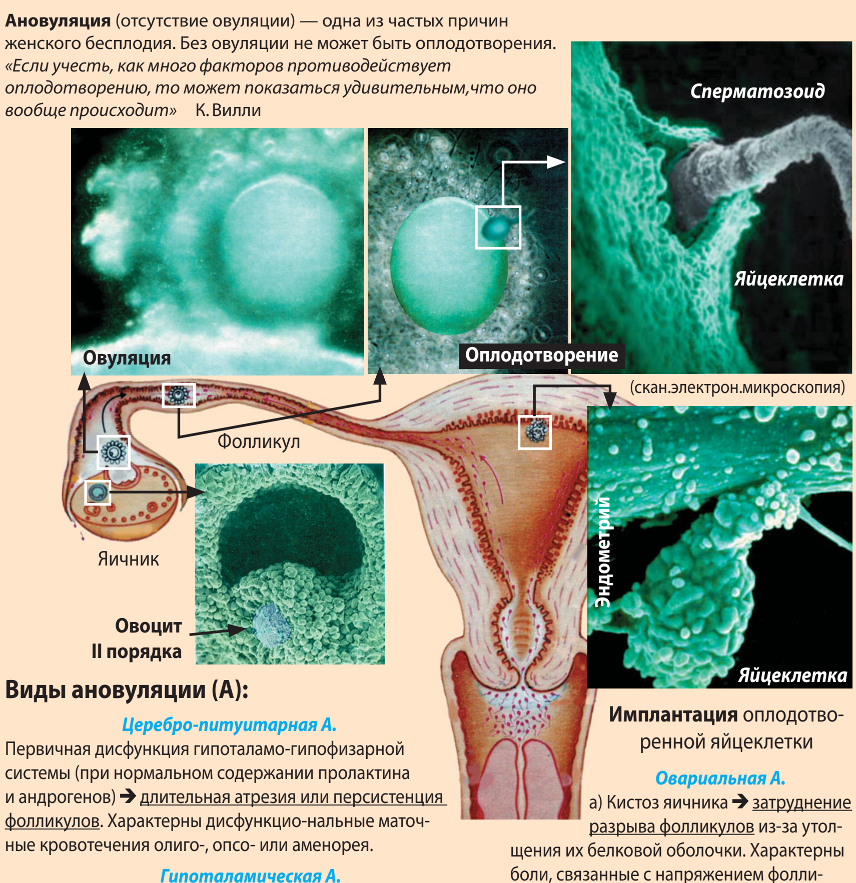


Патогенетическая основа синдрома:
Прекращение развития фолликулов яичника ⇨ хроническая ановуляция, манифестирующаяся нарушением менструального цикла типа спаниоменореи (удлинение циклов до 35 дней и более) или **аменореей** ⇨ **бесплодие**.

Диагностику женского «эндокринного» бесплодия начинают после исключения иммунологического и трубного бесплодия, а также мужского бесплодия

Женское бесплодие, ановуляция

Ановуляция (отсутствие овуляции) — одна из частых причин женского бесплодия. Без овуляции не может быть оплодотворения. *«Если учесть, как много факторов противодействует оплодотворению, то может показаться удивительным,что оно вообще происходит»* К. Вилли



Имплантация оплодотворенной яйцеклетки

Виды ановуляции (А):

Церебро-питуитарная А.

Первичная дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы (при нормальном содержании пролактина и андрогенов) ➔ длительная атрезия или персистенция фолликулов. Характерны дисфункцио-нальные маточные кровотечения олиго-, опсо- или аменорея.

Гипоталамическая А.

Нарушения циклической продукции рилизинг — гормонов и, соответственно, ФСГ и ЛГ ➔ кратковременная атрезия фолликулов. Характерны ановуляторные (однофазные), нормальные по своей длительности, циклы и «аноовуляторные менструации» (менстуальноподобные кровотечения).

Овариальная А.

а) Кистоз яичника ➔ затруднение разрыва фолликулов из-за утолщения их белковой оболочки. Характерны боли, связанные с напряжением фолликулов.

б) Ареактивность яичников (обычно гипоплазированных) к гонадотропным гормонам ➔ нарушение созревания фолликулов ➔ недоразвитие вторичных половых признаков, «евнухоидизм».

Первичная гиперпролактинемическая А.

Гиперпродукция пролактина ➔⇩ циклическая продукция ФСГ и ЛГ ➔ стойкая ановуляция. Характерны редкие менструации (олиго- и опсоменорея).

Вторичная гиперпролактинемическая А.

Прямая связь между продукцией пролактина и ТТГ предопределяет возможность развитие вторичной гиперпролактинемии при разных формах патологии щитовидной железы: гипотиреозе, диффузном тиреотоксическом зобе…

Гиперандрогенная А.

Гиперфункция коры надпочечников ➔ ⇧ андрогены ➔ подавление функции яичников по типу предпубертатной кастрации.

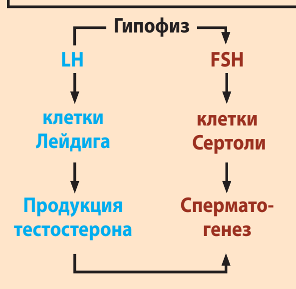
Гипофизарная А.

а) «Эозинофильная гиперфункция» (напр., при гигантизме) ➔ ⇧ лютеинизирующий гормон ➔ лютеинизация несозревших фолликулов.

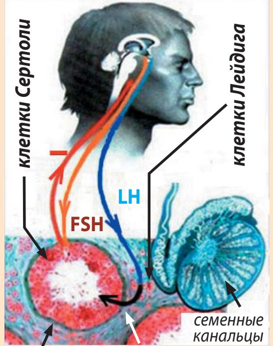
б) «Базофильная гиперфункция» (напр., при болезни Иценко–Кушинга) ➔⇧ фолликулостимулирующий гормон ➔ задержка менструального цикла в пролиферативной фазе.

Мужское бесплодие (общие сведения)

Статистика ВОЗ: 1. Бесплодной является каждая десятая супружеская пара;
2. Эпидемиология бесплодного брака:
Мужское бесплодие ~45%
Женское бесплодие ~40%; «Сочетанное (♀ + ♂)» бесплодие ~15%



📖 СПЕРМАТОГЕНЕЗ происходит внутри извитых семенных канальцев (составляют ~90% объема яичка половозрелого мужчины). На их внутренней стенке располагаются сперматогонии (предшественники сперматозоидов) и трофические клетки Сертоли. В ходе дифференцировки сперматиды превращаются в сперматозоиды. В последней фазе развития сперматозоиды примыкают к клеткам Сертоли, получая от них питание до полного созревания. Зрелые сперматозоиды попадают в просвет канальца яичка и, далее, в придаток, где происходит их накопление и выведение из организма во время семяизвержения (эякуляции).



Основные причины мужского бесплодия

- ✓ Азооспермия
- ✓ Патоспермия (патологические изменения структуры и свойств сперматозоидов).
- ✓ Эректильная дисфункция
- ✓ Эякуляторная дисфункция (ретроградная эякуляция или отсутствие эякуляции).
- ✓ Варикоцеле (расширение вен семенного канатика).

Формы мужского бесплодия

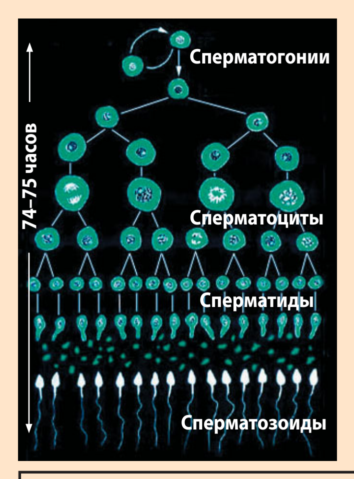
I. «Секреторное» бесплодие:
1.Первичная недостаточность тестикул: врожденное или приобретенное поражение(травма,воспаление инфекция гонорея,хламидоз,трихомониоз и др) яичек
2. Вторичная недостаточность яичек
а. Центрогенная (поражения ЦНС);
б.Эндокринная (первичные эндокринопатии, кроме яичек)
в.Дискорреляционная (нарушения функции печени и других органов)
При этой форме яички (извитые канальцы) не продуцируют необходимое для оплодотворения яйцеклетки количество зрелых сперматозоидов, или производят малоподвижные, патологически измененные спермотозоиды.

2. "Экскреторное" («Обтурационное») бесплодие
Основные причины:воспалительные заболевания придатков, семявыводящих путей, яичек, предстательной железы, семенных пузырьков, травмы половых органов и мочеиспускательного канала, оперативные вмешательства по поводу паховой грыжи, водянки семенного канатика или яичка,приводящие к затруднению продвижения спермы

3. «Иммуногенное» бесплодие

4. «Смешанное» бесплодие (комбинации разных видов бесплодия)

5. «Идиопатическое» бесплодие (причины ???)



Обструктивная форма («экскреторное» бесплодие): размеры яичек — N, уровень половых гормонов — N, клинические признаки патологии придатков и семявыносящих протоков.

Необструктивная форма («секреторное» бесплодие): изменения содержания половых гормонов, клинические признаки гипогонадизма.

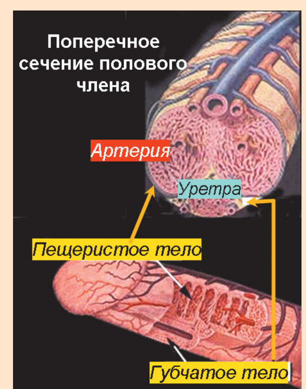


АЗОСПЕРМИЯ
(отсутствие сперматозоидов в эякуляте).

Импотенции (эректильная дисфункция)

***Импотенция** (лат.impotentia — бессилие) — полиэтиологическое расстройство, характеризующееся неспособностью мужчины совершить половой акт ни при каких обстоятельствах.*
***Эректильная дисфункция** — один из вариантов импотенции, обусловленный нарушением эрекции (лат.erectum — выпрямлять, поднимать) /эрекция может не появляться, быстро пропадать или быть некачественной/*

📖 Мужской половой член состоит из двух пещеристых и одного губчатого тела. Пещеристые тела напоминают по форме веретено и располагаются рядом друг с другом, а губчатое тело, которое переходит в головку полового члена, находится под ними. Тела полового члена не связаны между собой кровеносными сосудами. Каждое тело имеет свою артерию, по которой к нему доставляется кровь, и свои вены, по которым эта кровь из него оттекает. Тела полового члена по своему строению напоминают губку.



📖 При сексуальном возбуждении мужчины в половом члене происходит следующее. Артерии, приносящие кровь к пещеристым и губчатому телам, расширяются, а вены, по которым кровь оттекает, резко сужаются. В результате в телах полового члена (в их лакунах) , скапливается значительное количество крови, каждая лакуна напрягается, и возникает эрекция. Такое состояние сосудов сохраняется на протяжении всей эрекции.

В это время все ткани полового члена, за исключением кожи, не получают необходимого им кровоснабжения, и находятся в состоянии ишемии.



Формы эректильной дисфункции (по этиологии)

«Неврологическая»
Органические заболевания нервной системы, травмы головного и спинного мозга, эпилепсия, болезнь Паркинсона…

«Психогенная»
Депрессия, хронический стресс (психическая усталость; недовольство собой, партнершей, ситуацией; несоответствие сексуальных привычек и требований партнеров; нозофобии (в т.ч. СПИДофобия).

«Урогенитальная»
- Склерозирование кавернозных тел (травмы полового члена, приапизм — болезненная длительно не проходящая и не связанная с сексуальным возбуждением эрекция, частое практикование затянутых половых актов);
- Хронический простатит;
- Травмы органов малого таза, промежности…

«Медикаментозная»
Гормональные препараты, блокирующие действие мужских половых гормонов (т. наз. антиандрогены); препараты женских половых гормонов.
Психотропные средства.
α- и β-симпатолитики….

«Эндокринная»
- Гипогонадизм (дефицит тестостерона).
- Гиперпролактинемия (пролактинома)

«Сосудистая»
- **Недостаточность артериального кровоснабжения полового члена (50–80%всех органических дисфункций)** (эрекция замедленная, некачественная — половой член часто находится в некоем промежуточном положении между спокойным состоянием и возбуждением).
- Чрезмерный сброс крови по венам полового члена (при нарушении венозного блока возбуждение полового члена наступает быстро, эрекция бывает достаточной, но быстро проходящей, не позволяя завершить, а иногда даже и начать половой акт).

Эти нарушения могут развиваться при гипертонической болезни, сахарном диабете, эндартериитах, атеросклерозе, варикозном расширении вен.

Эякуляторная дисфункция

Эякуляция *(ejaculatio; син. «семяизвержение») – выделение семенной жидкости из мочеиспускательного канала при завершении полового акта (или заменяющих его формах половой активности); является необходимым условием фертильности всех млекопитающих. У человека эякуляция, в большинстве случаев, не связана со стремлением к продолжению рода, а является частью сексуальных межличностных отношений.*
Эякуляторная дисфункция *(~40% всех форм сексуальных дисфункций) может приводить к индивидуальным и межличностным проблемам психологического характера, а также, нередко, к* ***бесплодию****.*

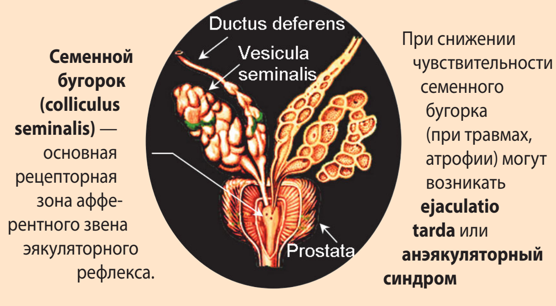
📖 Эякуляция обеспечивается «упорядоченным каскадом» рефлексов симпатической, парасимпатической и соматической нервной системы (НС). Различают 2 фазы эякуляции:

- 1 фаза (регулируется симпатической НС) — волнообразные сокращения семенных пузырьков, простаты и ампул семявыносящих протоков с одновременным спазмом сфинктера мочевого пузыря (предотвращение ретроградной эякуляции);
- 2 фаза (обеспечивается соматической и парасимпатической НС) — сокращение седалищно-пещеристых и луковично-губчатых мышц, а также волнообразное сокращение мышц уретры.

Основные формы нарушения эякуляции:

1. **Anejaculacio** (анэякуляторный синдром)
2. **Ejaculacio tarda** (эякуляция запаздывающая)
3. **Ejaculacio praecox** (эякуляция преждевременная)

Семенной бугорок (colliculus seminalis) — основная рецепторная зона афферентного звена эякуляторного рефлекса.



При снижении чувствительности семенного бугорка (при травмах, атрофии) могут возникать **ejaculatio tarda** или **анэякуляторный синдром**

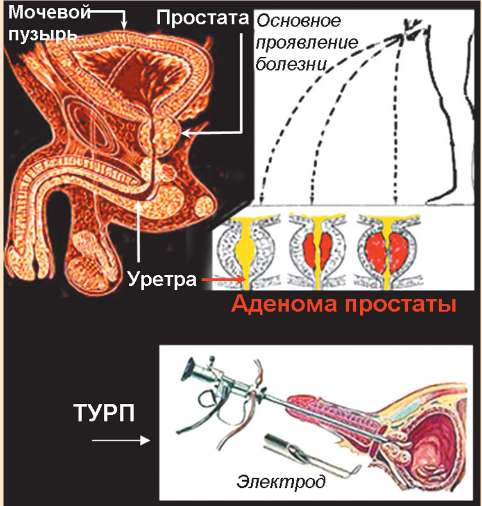
Ejaculatio praecox

(эякуляция в условиях минимальной сексуальной стимуляции)

Причины. 1.*Нейрогенные расстройства:*

✓ повышенная возбудимость «спинального эякуляторного центра»;
✓ восходящая (к «спинальному центру») патологическая афферентация (ПА) с половых органов [при везикулитах, колликулитах, простатитах,уретритах,фимозе);
✓ нисходящая ПА из вышележащих отделов НС (при этом эякуляция сопровождается эмоциональными и/или вегетативными нарушениями)

2. *Гиперпролактинемия* ⇨ андрогенорезистентность нейронов на всех уровнях регуляции половой функции ⇨ 🡇 чувствительность к «обычным» половым стимулам ⇨ ejaculatio praecox



Ретроградная эякуляция — выброс спермы в мочевой пузырь вследствие атонии сфинктера мочевого пузыря. Оргазм при этом сохраняется, однако, **мужчина становится бесплодным**.
Самая частая причина - операции в области шейки мочевого пузыря: трансуретральная резекция простаты (ТУРП) или открытая аденомэктомия.

Аденома простаты («доброкачественная гиперплазия предстательной железы») — самое распространенное урологическое заболевание.

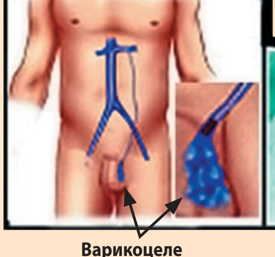
Мужское бесплодие, варикоцеле

Варикоцеле (varicocele, лат. varix – расширение вены, + греч.kēlē – выбухание) - варикозное расширение и удлинение вен семенного канатика и яичка является одной из основных причин мужского бесплодия, обнаруживается у ~ 40% бесплодных мужчин!

Варикоцеле – это экогенетическое заболевание (обычно развивается в период полового созревания), характеризующееся нарушением оттока крови по яичниковым венам вследствие,как правило, недостаточности их клапанного аппарата. Факторы, способствующие развитию варикоцеле: нарушение оттока крови по почечным венам, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронические запоры, поднятие тяжестей, напряжение мышц брюшного пресса…

В условиях развития варикоцеле повышение гемодинамического давления в яичниковых венах приводит к снижению тонуса лозовидного сплетения семенного канатика(plexus venosus pampiformis) и постепенному формированию разветвленной венозной сети вокруг яичка.

/Как правило, развивается левостороннее варикоцеле (двусторонее — редко, правостороннее — казуистика), что объясняется анатомическими особенностями левой и правой вен яичка/

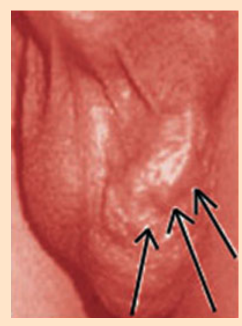


Варикоцеле



Контрастная рентгенодиагностика варикоцеле

Операции (их десятки вариантов) — основной метод лечения больных варикоцеле



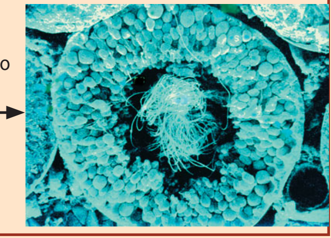
Варикозные вены яичка

Варикоцеле может проявляться в виде болевых ощущений в области яичка (боли, как правило, слабовыраженные, распирающего или тянущего характера), отека и атрофии яичка.

Нарушение сперматогенеза — патогенетическая основа бесплодия при варикоцеле:

1. Образовавшееся из венозных сосудов «одеяло» нарушает теплообмен (↓ теплоотдачу) яичка, что приводит к прекращению сперматогенеза, который возможен лишь при t = 32,5 – 34,5° C
2. Нарушение гистогематического барьера (его основной компонент — клетки Сертоли) при варикоцеле (нередко!) ведет к срыву естественной толерантности и развитию аутоиммунного поражения яичка.

- *Клетки Сертоли*
- *Сперматоциты*
- *Сперматозоиды (видны жгутики)*



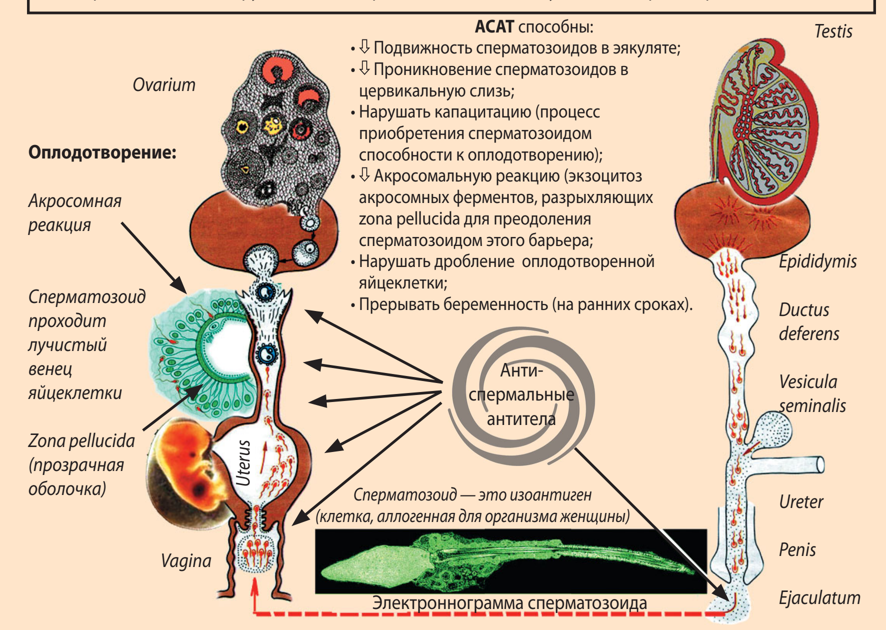
Электронограмма поперечного среза семявыносящего канальца

ХХХХХХХХХХХХХХХХ

Изоиммунная форма «совместного» бесплодия является причиной ~10% всех бесплодных браков. При этом у супругов не обнаруживается каких — либо заболеваний, которые могли бы быть причиной бесплодиz (каждый из них в отдельности может проявить фертильность /лат. fertilis — плодородность/ при смене партнера).

Патогенетическая основа:
I.Выработка в половых органах женщины антиспермальных антител (АСАТ)
II. Повышенная степень гистосовместимости супругов

АСАТ — это антитела (Ig G, иногда — IgA и IgM) к антигенам мембран эякулированных сперматозоидов; обнаруживаются в цервикальной слизи, эякуляте и сыворотке крови.



Обычно супруги имеют низкую степень гистосовместимости (это N),что обеспечивает сенсибилизацию партнерши растворенным в эякуляте трофобласт-лимфоцитперекрестным антигеном (**TLX**). К **TLX** вырабатываются блокирующие антитела IgGl, которые соединяются с эпитопами трофобласта и защищают его от иммунной системы женщины (**ИСЖ**). При повышенной гистосовместимости супругов TLX плохо распознается ИСЖ ➔ ⇩ синтез защитных антител IgGl ➔ иммунное поражение незащищенной оплодотворенной яйцеклетки; нарушение имплантации бластоциты (в матку) и ее отторжение.

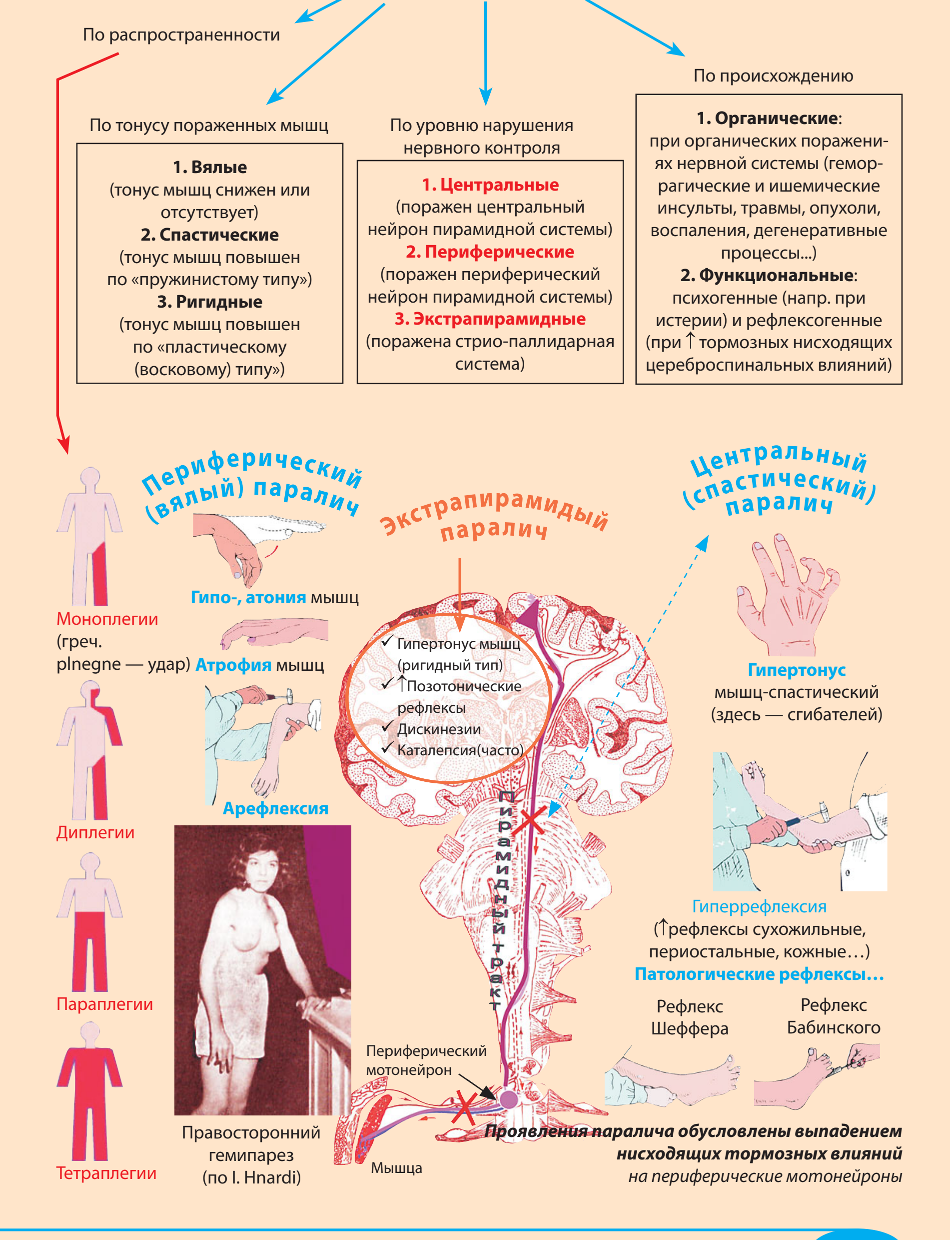
Факторы защиты сперматозоидов от ИСЖ:
* Наличие в сперме PgE2, полиаминов (спермина, спермидина) и других иммуносупрессоров;
* Мимикрия: а) наличие на сперматозоидах SCA-антигена (скафферина). SCA аналогичен антигену вагинальной и цервикальной слизи ; продуцируется в семенных пузырьках, обволакивает сперматозоиды и защищает их от факторов местного иммунитета;
  б) способность сперматозоидов десорбировать поверхностные аутоантигены или сорбировать антигены из женских половых путей.

АСАТ вырабатываются при дефиците данных факторов в условиях нарушения сперматогенеза (в яичке) или функционального созревания спермиев (в эпидидимисе).

***Перестраивать ИСЖ с повышением продукции АСАТ** могут антигены сперматозоидов и семенной плазмы (их обнаружено ~30), модифицированные при воспалительных заболеваниях органов репродукции мужчин.Развитию данной формы бесплодия способствует полиандрия (от поли...+ греч. andrós — мужчина)*

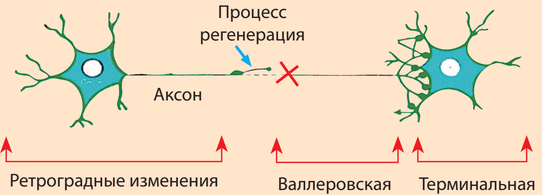
Нейрогенные расстройства движений. Парезы, параличи

Гипокинезии — это тип двигательных расстройств, выражающийся в непроизвольном ограничении объема, количества и скорости произвольных движений — парезы (греч. paresis — ослабление) или их полном отсутствии — параличи (греч. paralysis — полное отсутствие).



Нейрогенные миопатии. Денервационный синдром

Денервационный синдром — комплекс изменений, возникающих в постсинаптических структурах (нейронах, тканях и органах) при лишении их нервных (импульсных и неимпульсных) регулирующих воздействий.



Полная денервация мышц у человека встречается относительно редко — в основном, при тяжелых травмах, грубых поражениях передних рогов спинного мозга или их аксонов

Постденервационные процессы

Как правило, поражения нервной системы приводят к частичной денервации мышц (повреждается лишь часть мотонейронов или аксонов), т.е., по сути, к развитию «Денервационно-реиннервационного» синдрома, отличительной особенностью которого является возможность восстановления иннервации (реиннервация) мышцы благодаря процессу компенсаторной регенерации поврежденного и соседних интактных аксонов.

Терминальный «спрутинг» (от англ. sprout — отросток) — разрастание и ветвление конечных немиелинизированных терминалей аксона



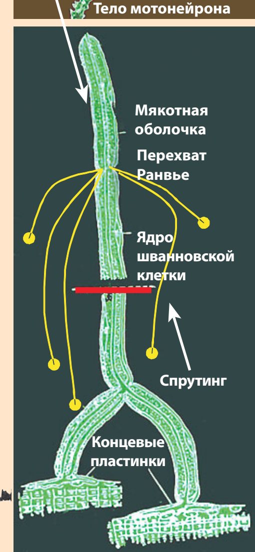
Мышечные волокна ↑

Проявления денервационного синдрома

- Дисферментоз (результат изменения состояния генетического аппарата клеток, лишенных действия трофогенов)
- «Эмбрионизация» метаболизма (активация анаэробного гликолиза и пентозофосфатного цикла, снижение процессов окисления)
- Ультраструктурные дистрофические процессы (начиная с митохондрий) →→→→ денервационный тип атрофии
- Аутоаллергическое поражение денервированной мышцы (результат синтеза «чужеродных» белков)
- Повышение чувствительности мембраны мышечного волокна к ацетилхолину — недостающему медиатору (результат активации синтеза белкового компонента ацетилхолиновых рецепторов — появления на мембране внесинаптичесих холинорецепторов — феномен «растекания рецепторов», обладающих способностью продолжительно активировать натриевые каналы)
- Нестабильность и снижение уровня потенциала покоя мембран
- Фибрилляция мышцы (из-за генерации спонтанных потенциалов действия)
- Снижение резистентности к инфекции и другим повреждающим факторам

Коллатеральный «спрутинг» — новые ответвления аксона на уровне последних перехватов Ранвье





Фибрилляция денервированной мышцы (запись спонтанной электромиограммы)

Нейрогенные расстройства движений. Гиперкинезии

Гиперкинезии — *это тип двигательных расстройств, характеризующийся избыточностью непроизвольных движений (гл. образом — сокращениями мышц конечностей и лица).*

Виды гиперкинезий

по происхождению

1. Первичные
- Наследственные (при заболеваниях ЦНС — болезни Паркинсона, хорее Хантингтона, семейных миоклониях…)

2. Симптоматические
- Врожденные (при родовых травмах, гипоксии плода)
- Приобретенные (при функциональных [неврозы] и органических поражениях головного мозга (чаще всего экстрапирамидной системы): энцефалиты, опухоли, черепно-мозговые травмы, интоксикации, гипоксия, нейроинфекции...)

по распространенности

1. Локальные
(сокращения отдельных мышц или мышечных волокон)

2. Генерализованные
(сокращения больших групп мышц)



по характеру расстройств

1. Дистонии
непроизвольные насильственные медленные сокращения мышц конечностей, туловища, шеи, лица:
- *Генерализованная форма* (аутосом. тип наследования)
- *Локальная форма* (спастическая кривошея, блефароспазм…)

2. Атетоз
непроизвольные, ритми-ческие, червеобразные, вычурные движения небольшого объема (чаще всего, пальцев рук)



3. Тики
быстрые стереотипные сокращения мышц, нередко имитирующие произвольные движения (прищуривание глаз, жестикуляция, вздрагивание, иногда — заикание)

4. Хорея
быстрые беспорядочные, неритмичные, нестереотипные насильственные сокращения различных групп мышц:
- *Симптоматическая* (нейроинфек-ционная, посттравматическая)
- *Хорея Хантингтона* (аутосомно-домин. тип наследования)

5. Миоклонии
молниеносные непроизвольные сокращения отдельных мышц и мышечных групп

6. Баллизм
крупноразмашистый гиперкинез (чаще рук)

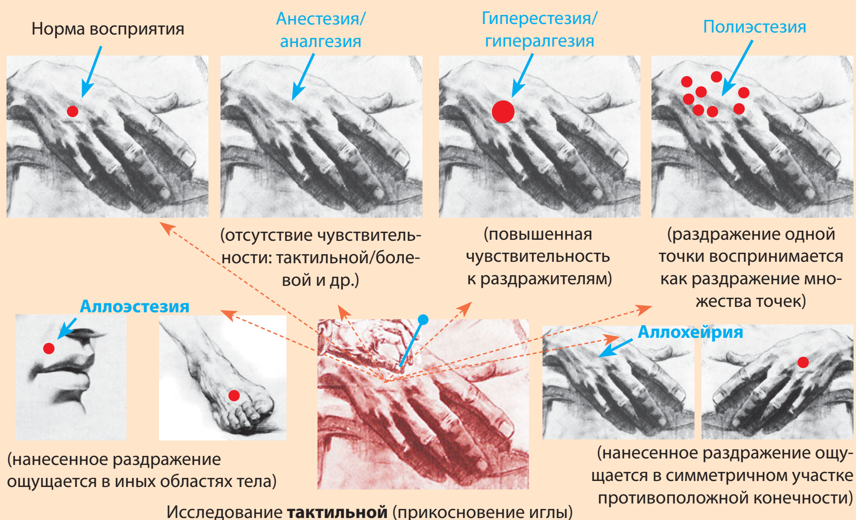
7. Судороги
приступообразные, непроизвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжитель-ности, распространенности:
- ***Клонические*** • ***Тонические***

8. Тремор
ритмические, регулярные, осциллирующие дрожания головы, туловища, конечностей или их частей

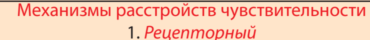
Паркинсонизм
патогенетическая основа — наследственный дисбаланс дофамин-, ацетилхолин- и ГАМК-ергических систем ЦНС (характерны: осанка-руки согнуты из-за сокращения и ригидности сгибателей; напряженное, маскообразное лицо; тремор, дистония)

по I. Magyar

Нейрогенные нарушения простой чувствительности



Исследование **тактильной** (прикосновение иглы) и **болевой** (нанесения легкого укола) **чувствительности**



Механизмы расстройств чувствительности

1. *Рецепторный*

- изменения возбудимости рецепторов (адаптация, дисиония, сдвиги pH, взаимодействие с лигандами)
- изменения количества рецепторов → сенситизация/десенситизация (↑↓синтез/разрушение рецепторов)

2. *Проводниковый*

- поражения чувствит. нервов (травмы, воспаление)
- поражения задних корешков (радикулит, остеохондроз — дистрофические изменения в межпозвоночных дисках, травмы)
- поражения спинного мозга (опухоли, травмы, сирингомиелия, спинная сухотка):

✓ задних канатиков ⇨⇨ ↓проприоцептивной чувствительности на стороне поражения

✓ бокового канатика ⇨⇨ на противоположной стороне выпадение болевой и температурной чувствительности

✓ поперечное поражение ⇨⇨ **синдром Броун-Секара**, т.е. ↓чувствительности: проприоцептивной — на стороне поражения; болевой и температурной — на противоположной стороне

3. *Центральный*

- различные поражения на уровне ядер (в т.ч. таламуса) и коры головного мозга

Астереогнозия — нарушение способности узнавать предметы путем их ощупывания при сохранности тактильной, температурной и проприоцептивной чувствительности (поражение нижней теменной доли)

Общечувствительная зона коры

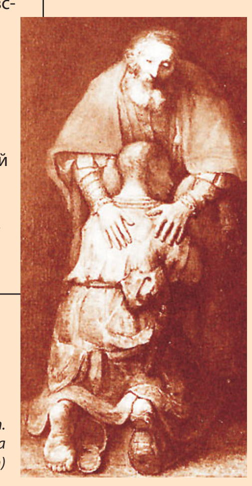
Моторная зона коры

Таламус

Переключательные ядра продолговатого мозга

Окончания чувствительных нервных волокон в коже и мышце

Пути проведения простых видов чувствительности (3-х нейронные)



Рембрандт. Возвращение блудного сына (фрагмент)

Сенсорные расстройства. Боль

Боль — это вид чувствительности, формирующийся при воздействии повреждающих факторов, имеющий ярко выраженный субъективный компонент и сопровождающийся поведенческими и вегетативными реакциями



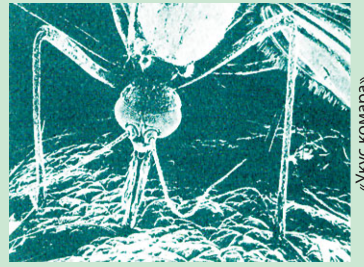
Виды боли
(по биологическому значению)

Протопатическая (вторичная) боль:
- ✓ Возникает при грубых повреждениях
- ✓ Отличается высоким порогом восприятия
- ✓ Имеет выраженный негативный характер



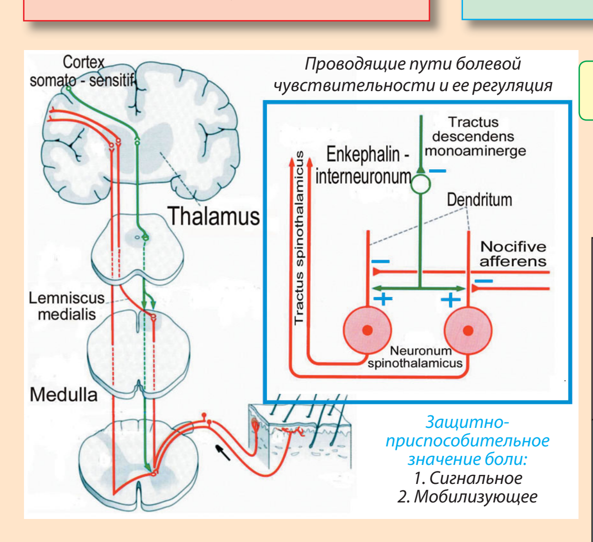
- ✓ Не имеет четкой локализации
- ✓ Отличается продолжительностью
- ✓ Распространяется по тонким С-волокнам в ядра среднего таламуса

Эпикритическая (первичная) боль:
- ✓ Возникает при слабых (сигнальных) воздействиях
- ✓ Отличается низким порогом восприятия и очень коротким латентным перидом



«Укус комара» под электронным микроскопом

- ✓ Имеет четкую (точковую) локализацию
- ✓ Отличается кратковременностью
- ✓ Распространяется по толстым миелинизированным А-волокнам



Проводящие пути болевой чувствительности и ее регуляция

Защитно-приспособительное значение боли:
1. Сигнальное
2. Мобилизующее

Тактильная чувствительность — (–) → Протопатическая боль

Эпикритическая боль — (–) → Протопатическая боль

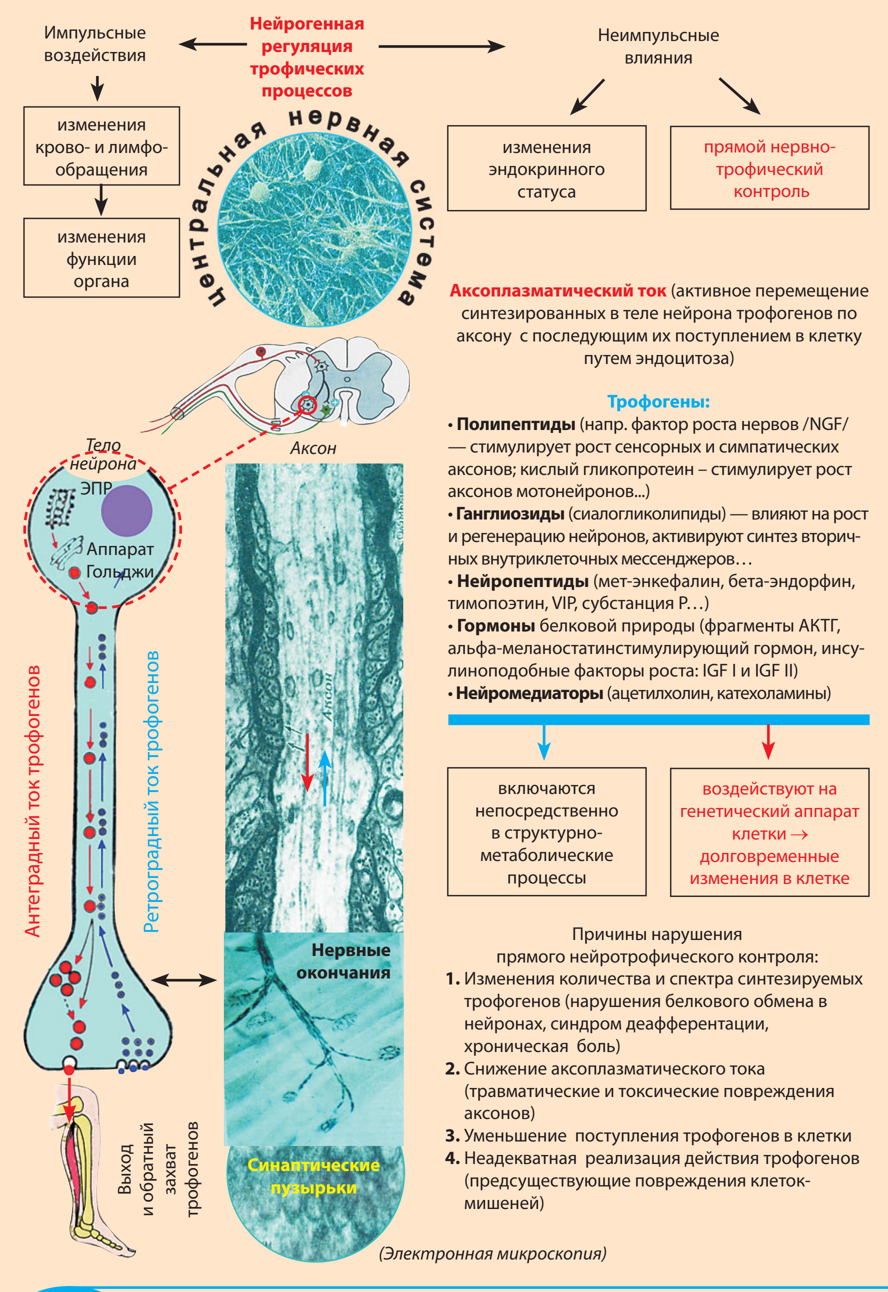
📖 Ноцицептивная система включает:
- – Рецепторы (спец. и неспециализированные); афферентные пути (3х-нейронные); корковый анализатор.
- – Медиаторы боли: вещество Р, кинины, гистамин, Pg …

Антиноцицептивная система включает системы:
- ✓ Опиоидергическую (опиаты -энкефалины и эндорфины)
- ✓ Серотонинергическую,
- ✓ Норадренергическую
- ✓ ГАМК-ергическую

Патогенный характер боли определяется:
- ✓ ее чрезмерной интенсивностью → шок
- ✓ ее чрезмерной длительностью → истощение, дистрофии
- ✓ утратой качественной адекватности — **фантомные боли** (боли в отсутствующих частях тела), **каузалгии** (жгучие боли при повреждении болевых рецепторов, нервов, ганглиев), **таламические боли** (интенсивные, резистентные к фармакотерапии)

Нейротрофические расстройства

Трофика (греч. trophē — питание) — комплекс процессов клеточного питания, обеспечивающих морфогенез, поддержание структуры и функциональной активности тканей, органов.



(Электронная микроскопия)

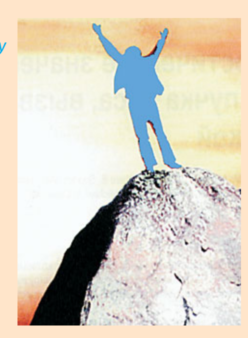
Неврастения

Неврастения (neurasthenia; нервное истощение)



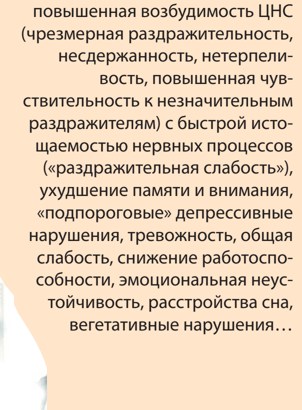
Невроз возникает при психотравмирующем конфликте между возможностями личности и ее стремлениями, завышенными требованиями к самому себе.

Переоценка своих интеллектуальных возможностей → чрезмерная (для данной личности) умственная деятельность →истощение (срыв) ВНД



Церебро-астенический синдром:

повышенная возбудимость ЦНС (чрезмерная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость, повышенная чувствительность к незначительным раздражителям) с быстрой истощаемостью нервных процессов («раздражительная слабость»), ухудшение памяти и внимания, «подпороговые» депрессивные нарушения, тревожность, общая слабость, снижение работоспособности, эмоциональная неустойчивость, расстройства сна, вегетативные нарушения…

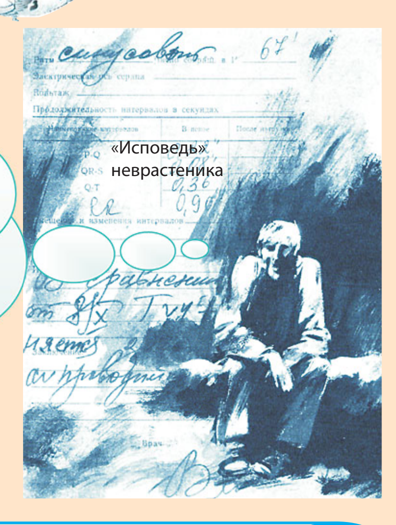


Наиболее частые соматовегетативные расстройства:

- Боли в области сердца
- Слабость и повышенная утомляемость
- Головные боли
- Нарушения сна
- Лабильность пульса и артер. давления
- Тахикардия/брадикардия
- Зябкость и парестезии конечностей
- Отечность лица, век по утрам
- Субфебрилитет
- Сексуальные расстройства (у ♂ снижение полового влечения, ослабление эрекции; у ♀ снижение полового влечения, иногда — аноргазмия)

Когда я прсыпаюсь, то не чувствую себя свежим и отдохнувшим: я чувствую себя усталым; мне трудно сосредоточиться на каком-либо вопросе или задаче, мои планы представляются мне настолько трудновыполнимыми, что я легко отказываюсь от них, меня утомляют окружающие люди, мой слух так чувствителен, что это раздражает меня. Моя работоспособность восстанавливается лишь к вечеру; я с трудом засыпаю, ночью неоднократно побуждаюсь... и т.д.

Характерная суточная динамика утомляемости



«Исповедь» неврастеника

Истерия

Невроз *обусловлен личностными особенностями реагирования на психотравмирующую конфликтную ситуацию, основу которой составляют* ***чрезмерно завышенные претензии индивида к окружающим****, сочетающиеся с недооценкой их возможностей и объективных, реальных условий социальной среды.*

Невроз (по МКБ-10 — «диссоциативное расстройство»; «конверсионная истерия»): отличается выраженным **клиническим полиморфизмом и перманентной изменчивостью** психических (поведенческих), соматических (псевдосоматических) и неврологических расстройств функционального генеза

Истерия — это «хамелеон, постоянно изменяющий свои цвета»

Приступ истерии – «Театр одного актера»

☹ ***Вегетативные расстройства***

- Синдром «globus hystericus» (чаще у молодых женщин) — ощущение в горле инородного тела (комка)
- Истерическая рвота (совершается легко, без натуживания и предшествующей тошноты; вегетативные компоненты — потливость, саливация отсутствуют)
- Истерическая гастралгия (желудок — «орган выражения») → гастрокардиальный синдром
- Истерическая аэрофагия → стойкий нарастающий метеоризм → имитация беременности …

☹ ***Сексуальные расстройства*** (импотенция у ♂, снижение либидо у ♀)

☹ ***Двигательные нарушения***

- Судорожные припадки (без потери сознания, без ушибов, без непроизвольного мочеиспускания, без прикуса языка)
- Парезы и параличи (часто: афония — паралич голосовых связок, голос тихий, беззвучный, жалобный; мутизм — немота)

☹ ***Сенсорные нарушения:*** глухота, слепота , потеря обоняния, вкуса и др.

☹ ***Системно-неадекватное поведение*** (больные отличаются повышенной чувствительностью и впечатлительностью, внушаемостью и самовнушаемостью)

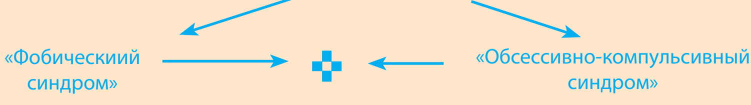
«Бегство в болезнь»
Болезненные проявления не вызывают беспокойства у больного, но даже как бы приносят ему удовлетворение, т.к. при этом больному «предоставляется возможность продемонстрировать» окружающим то, к чему привело неисполнение ими его претензий, запросов, требований)

Гистрионический тип поведения
(гистрион — актер в Древнем Риме) «демонстративно-театральное поведение».
Истерические эмоциональные аффекты (от лат. affectus — состояние переживания) отличаются демонстративностью, наигранностью переживаний и приуроченностью их к совершенно определенным ситуациям. Лишение больного «зрителей» приводит к прекращению приступа истерии

NB! Осознание своего болезненного состояния и необходимости лечения является одним из основных признаков, отличающих ***неврозы от психических болезней***

Невроз навязчивых состояний

Невроз возникает при психотравмирующем конфликте между желаниями, внутренними потребностями индивида и его личными привязанностями, чувством долга, моральными принципами, общественными устоями.





Фобический синдром

(фоби́я от греч. phobos — страх, боязнь) — навязчивое состояние в виде непреодолимой боязни различных предметов, ситуаций, движений, поступков. Содержанием фобии может быть любое явление обыденной жизни.

Примеры:

- Агорафобия — навязчивая боязнь открытых пространств;
- Клаустрофобия — навязчивая боязнь закрытых помещений;
- Гипсофобия — навязчивый страх высоты;
- Мизофобия — навязчивый страх загрязнения.

Характерны также — навязчивые мысли, воспоминания, действия...

Нозофобии — навязчивый страх болезни



Обсессивно-компульсивный синдром

(от лат. obsessio — блокада, осада; compulsum-принуждать) —

- ✓ *навязчивые действия* (напр. строго последовательное проведение утреннего туалета, продолжающееся иногда часами; расположение в строго определенном порядке предметов на столе…),
- ✓ *движения* (напр. постукивание «по дереву», постоянное стряхивание «пыли» с одежды, непременное повторное мытье рук при мизофобиях) и др.ритуалы, ***имеющие по мнению больного «защитно-охранительный» характер.***

NB! Насильственность (компульсивность) в переживаниях и поведении больного — самый устойчивый к лечебной коррекции элемент болезни

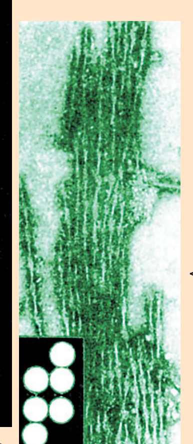
Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (Alzheimer A.) — дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся снижением интеллекта: одна из самых распространенных форм деменции (dementio; лат. от de- + mentis – ум, разум — слабоумие). Самое раннее начало заболевания зафиксировано в 28 лет, но обычно оно проявляется после 40–50 лет.

Причина болезни неизвестна. Проводятся интенсивные исследования, направленные на выяснение роли вирусной инфекции, наследственности, патологических иммунных реакций, экологических факторов в развитии болезни. Допускается этиологическая роль инфекционных белков — прионов, т.к. известные прионные болезни относятся к группе нейродегенеративных заболеваний. Ген прионного белка PrP^{res} — PRNP картирован в 20-й хромосоме. Созданы трансгенные мыши, экспрессирующие мутировавший PRNP.

Сенильная (старческая) **бляшка** в коре головного мозга (×200) = **дегенерирующие нервные волокна + аномальные белки** (темные треугольники)

Отростки нейронов (электрон. микроскопия)



Компьютерная модель **аномальных белковых лент** (закрученные нерастворимые нейротоксические фибриллы).

Схема субъединиц, из которых, по-видимому, состоят молекулы аномального белка

Объективный диагностический критерий болезни — **результаты микроскопического исследования** (чаще, посмертного) **мозговой ткани:**

- ✓ Обнаружение многочисленных сенильных («нейритических») бляшек в коре головного мозга (особенно, в лобных долях);
- ✓ Появление в отростках нейронов фибриллярных сплетений (удлиненных закрученных белковых лент);
- ✓ Уменьшение числа нейронов в базальных ганглиях и мозжечке.

Биохимический признак:

- Резкое снижение в головном мозге ацетилтрансферазы — фермента, необходимого для синтеза ацетилхолина.

Важный патогенетический компонент болезни — синтез аномального белка и его агрегация в нерастворимые нейротоксические фибриллы, которые забивают отростки нейронов и, тем самым, нарушают проведение импульсов и др. процессы. Ген белка-предшественника фибриллярного компонента амилоида — APP (син. A4) локализован в хромосоме 21(21q21.3-q22.0 APP). Мутация этого гена приводит к синтезу β_2-белка амилоида (Asβ), который составляет ядро сенильных бляшек. Риск развития болезни увеличивается при мутации гена, картированного в хромосоме 14 (14q24.3 АД3). Мутация, способствующая развитию болезни обнаружена также в хромосоме 19 (19cen-q13.2 АД2).

Клиника

Болезнь начинается с постепенного снижения памяти, внимания, интеллектуальных возможностей; все это больные всячески пытаются скрыть от окружающих. В дальнейшем больные перестают ориентироваться в пространстве и во времени; из памяти выпадают накопленные знания, опыт, навыки. Процесс выпадения идет от настоящего к прошлому, т.е. забываются сначала ближайшие по времени события, а потом — более отдаленные. Вначале страдает память на имена, даты, термины. Далее присоединяются нарушения запоминания, больные начинают путать хронологическую последовательность событий, не способны сообщить свой домашний адрес (при этом могут вспомнить адрес местожительства в юности). Выйдя из дома, не находят обратной дороги; людей из ближайшего окружения называют чужими именами, в т.ч. именами давно умерших родственников и знакомых. В конечном итоге больные, глядя в зеркало, перестают узнавать себя; у них нарушается речь, почерк, возникают эпилептические судороги. Симптомы деменции прогрессируют до такой степени, что больной полностью утрачивает способность к самообслуживанию. Смерть часто наступает во время припадка или в связи с присоединившейся инфекцией.

Феномен эксайтотоксичности

Феномен «эксайтотоксичности» [**excitotoxicity**] (от англ.excite - возбуждать + toxin) — один из основных неспецифических механизмов повреждения нейронов возбуждающими аминокислотами при сосудистых поражениях головного мозга (инсультах); эпилепсии; различных формах деменции; болезнях Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона; боковом амиотрофическом склерозе; травмах головного и спинного мозга.

<u>Патогенетическую основу феномена</u> составляет избыточный выход в постсинаптическую щель (под воздействием различных экзо- или эндогенных факторов) возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата, что обуславливает гиперактивацию специфических постсинаптических рецепторов и, как следствие,нарушение проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих вне- и внутриклеточное содержание ионов.

📖 Глутаматные рецепторы:

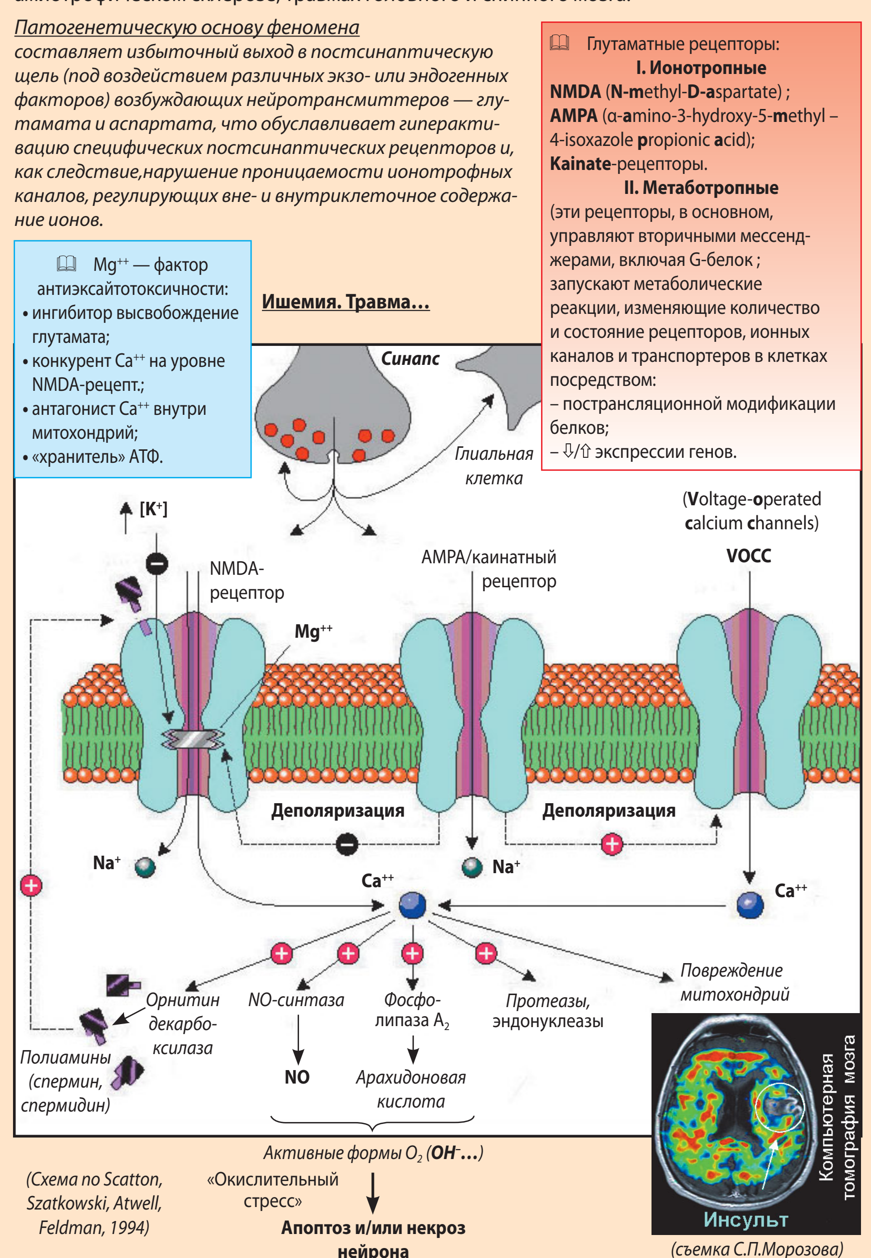
I. Ионотропные

NMDA (**N-m**ethyl-**D-a**spartate) ;
AMPA (α-**a**mino-3-hydroxy-5-**m**ethyl – 4-isoxazole **p**ropionic **a**cid);
Kainate-рецепторы.

II. Метаботропные

(эти рецепторы, в основном, управляют вторичными мессенджерами, включая G-белок ; запускают метаболические реакции, изменяющие количество и состояние рецепторов, ионных каналов и транспортеров в клетках посредством:
– пострансляционной модификации белков;
– ⇩/⇧ экспрессии генов.

📖 Mg^{++} — фактор антиэксайтотоксичности:
- ингибитор высвобождение глутамата;
- конкурент Ca^{++} на уровне NMDA-рецепт.;
- антагонист Ca^{++} внутри митохондрий;
- «хранитель» АТФ.

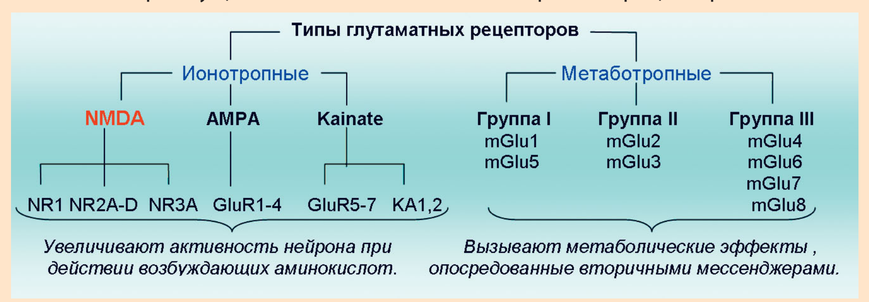


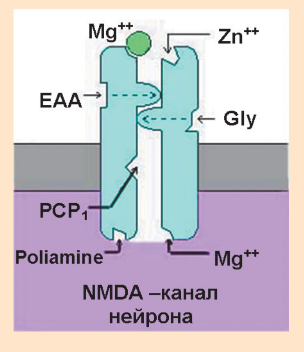
(Схема по Scatton, Szatkowski, Atwell, Feldman, 1994)

(съемка С.П.Морозова)

NMDA — рецепторы и эксайтотоксичность

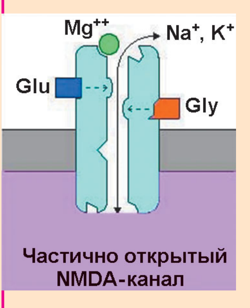
Ключевую роль в развитии феномена нейротоксичности играют **В**озбуждающие **А**мино**К**ислоты (**ВАК**) [**E**xcitatory **A**mino**A**cid, **EAA**] — **глутамат и аспартат,** реализующие свои эффекты через **рецепторы — ионные каналы** (преимущественно), а также — метаботропные рецепторы.





📖 Сайты NMDA рецептора — места связывания для:
✓ Глутамата и Аспартата – **EAA** ; ✓ Глицина – **Gly** ;
(для открытия NMDA канала необходимо связывание 2-х сайтов - EAA и Gly – это его уникальная особенность !)
✓ Ионов цинка - **Zn^{2+}** (антагонист сайтов EAA и Gly);
✓ Ионов **Mg^{2+}** (антагонист сайта EAA);
✓ Полиаминов – **Poliamine** (функция сайта пока неизвестна)
✓ **Фосфорилирования** (на схеме не показан); с этим сайтом могут связываться ферменты, увеличивая или уменьшая активность рецептора;
✓ Фенциклидина [PCP], кетамина, MK-801…- **PCP_1**
(связывание этого сайта указанными наркотиками/анальгетиками может «забивать» канал)

Ионы **Mg^{++}**, располагаясь у входа в канал, регулирует перемещение по нему **K^+** и **Ca^{++}** (результат электростатического взаимодействия между ионами и различия их размеров) **!** В том случае, когда нейрон слабо активизирован, **Mg^{++}** «разрешает» **K^+** покинуть клетку, но не пропускает в неё **Ca^{++}** (NMDA канал открыт частично).



Частично открытый NMDA-канал

При этом ион **Mg^{++}** остается на своем месте. Однако, если нейрон активизируется быстро и интенсивно, **Mg^{++}** не удерживается на своем сайте, покидает его, «открывая» канал для **Ca^{++}** (NMDA канал открыт полностью). Проникнув в клетку, **Ca^{++}** наращивает активацию нейрона и «синаптическую силу». Процесс увеличения «синаптической силы» получил название **«Долговременная Потенциация»** («*Long-Term Potentiation*» — *LTP*) и, в настоящее время, считается одним из механизмов «обучения» (формирования кратковременной памяти) нейронов..

Ca++ Na+, K+ Glu Gly

Полностью открытый NMDA-канал

PS. *Допускается: 1. Нормальная NMDA-активность тормозит чрезмерный синтез ацетилхолина и, возможно, дофамина. Блокада NMDA растормаживает выделение этих медиаторов, что приводит к гиперактивности некоторых нейронов ЦНС. 2. Хроническая NMDA блокада может быть причиной, или, по крайней мере, одним из патогенетических факторов шизофрении, болезни Альцгеймера и др.*

Шок (виды, критерии)

ВИДЫ ШОКА
(по инициальному патогенетическому фактору)

I. ШОК «БОЛЕВОЙ ЭКЗОГЕННЫЙ»
(вследствие чрезмерной болевой афферентации с **ЭКСТЕРОРЕЦЕПТОРОВ** при воздействии физических и химических факторов, вызывающих тяжелые повреждения — множественные переломы конечностей, термические и химические ожоги и др.)

II. ШОК «БОЛЕВОЙ ЭНДОГЕННЫЙ»
(вследствие чрезмерной болевой афферентации с **ИНТЕРОРЕЦЕПТОРОВ** при тяжелых формах поражения внутренних органов)

III. ШОК «ГУМОРАЛЬНЫЙ»
(вследствие тяжелой экзо- или эндогенной **ИНТОКСИКАЦИИ** /включая действие биологически активных веществ/ при инфекционно-токсических заболеваниях, сепсисе, эксикозе, интенсивном гемолизе, выраженной общей аллергической реакции …)

IV. ШОК ПСИХОГЕННЫЙ (!?)
(это реактивный психоз ?)

«**Шок** (удар; франц. choc; англ. shock) — типовой, фазово развивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейро-гуморальной регуляции, вызванных эстремальными воздействиями, и характеризующийся резким уменьшением кровоснабжения тканей, гипоксией и угнетением функций организма» *БМЭ*



К. Брюллов. Последний день Помпеи (*фрагмент*).

ВИДЫ ШОКА
(по этиологии)

Постгеморрагический
- Травматический
- Ожоговый
- Токсический
- Септический
- Кардиогенный
- Нефрогенный
- Абдоминальный
- Анафилактический
- Гемолитический
- Дегидратационный

Объективные критерии шока и его тяжести

- **АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (АД)**
- **ШОКОВЫЙ ИНДЕКС» (ШИ).**
- **ЦЕНТРАЛЬНОЕ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ (ЦВД).**
- **СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС (СВ).**
- **ДАВЛЕНИЕ ЗАКЛИНИВАНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ДЗЛА).**
- **ОБЩЕЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ (ОПСС).**

Гиповолемический (постгеморрагический) шок

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ

СТАДИИ ШОКА
ШОК 1 ст. — компенсированный обратимый шок («синдром малого выброса»);
ШОК 2 ст. — декомпенсированный обратимый шок;
ШОК 3 ст. — необратимый шок. *(по Г.А.Рябову)*

Объективные показатели шока
- ***СВ*** ⇩
- ***АД*** ⇩
- ***ОПСС*** ⇧
- ***ЦВД*** ⇩
- ***ДЗЛА*** ⇩

📖 Для определения стадии шока нередко в качестве экспресс-диагностики используется «шоковый индекс» (ШИ) : отношение частоты сердечных сокращений за 1 мин к величине систолического АД в мм рт.ст.
Нормальное значение этого отношения = 0,5;
(60 сокращений за 1 мин/120 мм рт. ст.) *(по П.Г.Брюсову)*

📖 Острая кровопотеря в объеме до 500 мл у взрослого человека практически бессимптомна.

Шок I ст. (кровопотеря 15-25% ОЦК) **ШИ =1,0** (100 уд. в 1 мин./100 мм.рт.ст.),
Шок II ст. (кровопотеря 25-45% ОЦК) **ШИ =1,5** (120 уд. в 1 мин /80 мм.рт.ст),
Шок III ст. (кровопотеря > 50% ОЦК) **ШИ =2,0** (140 уд. в 1 мин /70 мм.рт.ст).

ШОК I ст.

➢ ***ЦВД умеренно снижено*** **!**
✓ Сознание сохранено (иногда, эйфория)
✓ Двигательное возбуждение (не всегда)
✓ Бледность кожных покровов
✓ Запустевание подкожных вен
✓ Тахикардия умеренная
✓ Пульс слабого наполнения
✓ АД в пределах нормы
✓ Олигурия умеренная…

ШОК II ст.

➢ ***ЦВД низкое; отрицательное*** **!**
✓ Сознание спутанное
✓ Гипорефлексия
✓ Гиподинамия
✓ Кожа холодная, влажная, бледно – цианотичная («мраморная кожа»)
✓ Акроцианоз
✓ Тахикардия (ЧСС 120-140 /мин)
✓ Одышка
✓ АД систолическое ↓
✓ АД пульсовое ↓
✓ Олигоанурия…

ШОК III ст.

✦ Сознание отсутствует
✦ Резкая бледность кожных покровов
✦ Холодный пот
✦ Снижение t° тела (гипотермия)
✦ Тахикардия (ЧСС более 140 /мин)
✦ АД менее 60 мм.рт.ст. ,
✦ Пульс определяется с трудом
➢ ***Нарушения микроциркуляции*** **!**
✦ Признаки поражения кишечника (некроз,отторжение слизистой) ⇨ *кишечная аутоинтоксикация*

ПАТОГЕНЕЗ ШОКА

Снижение ЦВД
⇩
ГИПОВОЛЕМИЯ
(синдром малого выброса)
⇩
Гипоперфузия тканей

Активация:
✦ «системы гипофиз – надпочечники»,
✦ «ренин-ангиотензин-альдостероновой системы»

Периферическая вазоконстрикция
(кожа, мышцы,кишечник…)
⇩
Централизация кровообращения
(головной мозг, сердце,легкие)

Нарушения микроциркуляции
(капиллярно – трофическая недостаточность)

Полиорганная недостаточность

Шок «болевой экзогенный»

Тяжелые механические повреждениях тканей

Термические ожоги II–IV степени более 15% поверхности тела

Сверхсильная болевая импульсация в ЦНС

Травматический шок

Ожоговый шок

Активация симпатической и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем

Гиперкатехоламинемия

I. Эректильная фаза шока
(при ожоговом шоке более выражена и продолжительна)

Посттравматическое кровотечение (часто!)

II. Торпидная фаза шока
(от лат. torpidus — оцепеневший)

Интенсивная плазморея

Гипоксия

Выраженная гиповолемия
(уменьшение ОЦК на 25% и более!).
Нарушения микроциркуляции.

Патогенетические факторы ожоговой болезни:

- **Острая ожоговая токсемия** (гипоксическое повреждение периферических органов вследствие затянувшейся «централизации кровообращения»)
- **Кишечная аутоинтоксикация** (вследствие ишемии кишечника)
- **Септикотоксемия** («ожоговая инфекция»)

Возможные (наряду с характерными шоковыми реакциями) **расстройства:**

- Респираторный дистресс-синдром взрослых («шоковое легкое»).
- ДВС-синдром.
- Жировая эмболия.
- Проявления первичного повреждения опорно-двигательного аппарата, грудной клетки,внутренних органов.



Эвакуационный пункт

«С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание тоже едва приметно…»

Пирогов Н.И. « Начала общей военно-полевой хирургии»

Септический шок

Септический шок (синонимы: токсико-инфекционный шок, эндотоксиновый шок, бактериемический шок, инфекционно-токсический шок) — типичный представитель «гуморальных» шоковых состояний. В развитии шока ключевую роль играют **эндотоксины** — продукты распада различных инфекционных микроорганизмов (в основном, грамотрицательных бактерий), а также — физиологически активные вещества (прежде всего, **цитокины**) — медиаторы системной неспецифической реакции организма («ответа острой фазы»).

В последние годы отмечено увеличение частоты развития септического шока. В США ежегодно регистрируется 200 000 случаев септического шока,половина из них заканчивается летальным исходом.

Причины:

- Перитонит.
- Пиелонефрит.
- Пневмония.
- Панкреонекроз.
- Эндометрит (септические роды, аборт).
- Абсцесс и др. формы инфекц. патологии

Шок возникает не только под влиянием эндотоксинов грамотрицательных бактерий (в том числе, **липополисахаридов** / **LPS** /). Часто причиной его развития являются другие бактериальные факторы, в том числе: пептидогликаны, экзоэнтеро-токсины, экзоиммунотоксины (суперантигены)..

Клинические проявления:

❖ Лихорадка/гипертермия (t° тела > 38°C), возможна гипотермия (t° тела < 36° C)**!**
❖ Тахикардия (ЧСС > 90/мин) **!**
❖ Тахипноэ (ЧД > 20/мин) или гипервентиляция ($PaCO_2$ < 32 мм Hg) **!**
❖ Лейкоцитоз (L >12,0 $\cdot 10^9$/л) или лейкопения (L < 4,0$\cdot 10^9$/л)**!**
❖ Психические расстройства, нарушения сознания.
❖ Острая артериальная гипотензия.
❖ Нарушения микроциркуляции (в гипердинамической фазе кожные покровы сухие, тёплые, иногда — даже горячие на ощупь); в гиподинамической — кожа влажная, холодная, *«мраморная»*.
❖ Олигурия …..



«Думы о шоке» (по Тициану)

Синдром полиорганной недостаточности

Синдром полиорганной недостаточности — СПОН (англ. multiple organ failure) — это типовая системная неспецифическая форма патологии, закономерно развивающаяся при различных критических состояниях организма. Патогенетическую основу СПОН составляет генерализованное действие медиаторов системного компонента воспали-тельного процесса («Синдрома системной воспалительной реакции» — ССВР; англ. «Systemic Inflammatory Response Syndrome» — SIRS[1]). СПОН характеризуется множественным (одновременным или последовательным) тяжелым поражением жизненно-важных органов и систем, которое не может быть ликвидировано без врачебного вмешательства (на долю СПОН приходится ~75–80% общей летальности).

Инфекция (бактерии, вирусы…). Острая кровопотеря. Грубые травмы. Тяжелые формы воспаления. Обширные операции…

↓

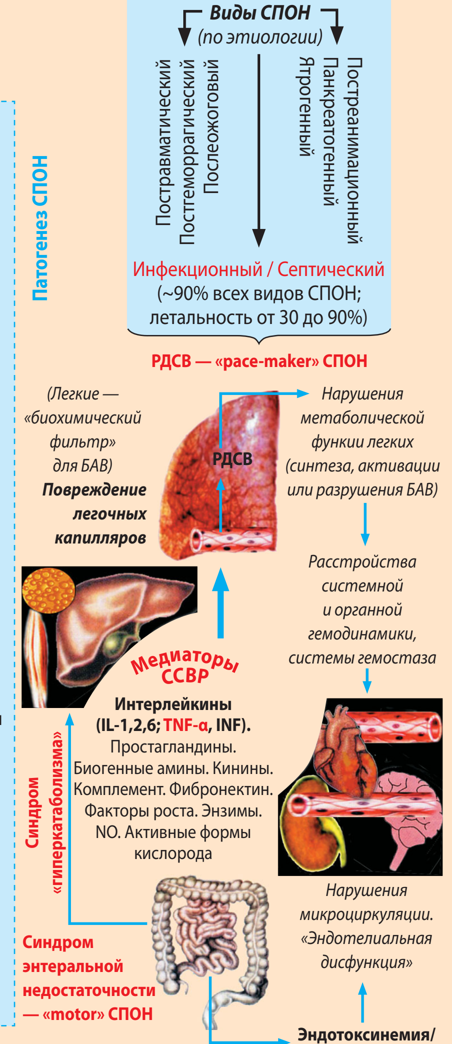
I. Фаза индукции
«Стресс-реакция» (нейро-гормональный ответ) ⇨ «Системная гуморальная реакция» (синтез и секреция медиаторов ССВР)

↓

II. Фаза метаболического ответа
Развитие синдрома «гиперметаболизма» или «гиперкатаболизма» — мобилизация энергетических ресурсов организма (NB! сочетается с толерантностью тканей к питательным веществам) и их перераспределение (прежде всего, в костный мозг, лимфоидную ткань, печень) с целью создания неблагоприятных условий для действия патогенных (в т.ч. инфекционных) факторов и сдерживания масштаба повреждения. Переход на эндогенные источники энергии (**синдром «аутоканнибализма»**) с целью «сэкономить» на работе ЖКТ путем ингибирования аппетита, подавление процессов всасывания, секреции, переваривания в кишечнике; снижения интестинального кровообращения; структурных изменений щеточной каймы (включая апоптоз энтероцитов) с одной стороны приводит к развитию **синдрома «мальабсорции»** и дисбактериозу, с другой — **синдрома «кишечной аутоинтоксикации»** (результат нарушения барьерной функции кишечной стенки).

↓

III.Фаза вторичной аутоагресии
Формирование развернутой клинической картины СПОН, включающей: РДСВ, острую почечную недостаточность, острую печеночную недостаточность, ДВС-синдром; «энцефалопатический синдром», синдром «энтеральной недостаточности», вторичный иммуннодефицит, «интоксикационный синдром»…



[1] *Понятие «SIRS» введено конференцией американской коллегии врачей и общества критической медицины США с целью внесения терминологической ясности при характеристике больных в условиях развития сепсиса.*

Оценка степени тяжести синдрома полиорганной недостаточности [СПОН] по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment [SOFA] Score)

Оценочные критерии шкалы SOFA

I.Индекс оксигенации (PaO2 /FiO2)
II.Уровень среднего АД (расчетная величина)
III.Уровень общего билирубина крови
IV.Уровень креатинина крови (или суточный диурез)
V. Количество тромбоцитов
VI. Функциональное состояние ЦНС (по шкале Глазго)

Шкала SOFA *разработана Рабочей группой Европейского общества интенсивной терапии для диагностики, оценки динамики развития и прогноза СПОН с септическим компонентом.*

Количественная (в баллах) оценка недостаточности органов и систем

- Информация собирается в течение суток и оценивается по 4-х балльной шкале.
- Чем выше балл, тем больше недостаточность оцениваемой системы или органа.
- SOFA индекс равен сумме всех шести баллов; чем он выше – тем тяжелее СПОН.

I. Индекс оксигенации (PaO_2 / FiO_2):

- менее 400 мм рт. ст. = **0**
- 300–399 мм рт. ст. = **1**
- 200–299 мм рт. ст. = **2**
- 100–199 мм рт. ст. = **3**
- менее 100 мм рт. ст. = **4**

II. Среднее артериальное давление:

- **более 70 мм рт. ст. = 0**
- **менее 70 мм рт. ст.**

a) без использования вазоконстрикторов = **1**
b) при использовании допамина (< 5 мкг/кг в мин) = **2**
c) при использовании допамина (5–15 мкг/кг в мин), адреналина/норадреналина (< 0,1 мкг/кг в мин = **3**
d) при использовании допамина (>15 мкг/кг в мин), адреналина/норадреналина (> 0,1 мкг/кг в мин) = **4**



Палата интенсивной терапии

III. Общий билирубин:

- менее 20 мкмоль/л = **0**
- 20–32 мкмоль/л = **1**
- 33–101 мкмоль/л = **2**
- 102–204 мкмоль/л = **3**
- более 204 мкмоль/л = **4**

V. Кол-во тромбоцитов (/мл)

- более 150000 = **0**
- 100000–149999 = **1**
- 50000–99999 = **2**
- 20000–49999 = **3**
- менее 20000 = **4**

IV. Креатинин / суточный диурез:

- Креатинин < 100 мкмоль/л = **0**
- Креатинин 100–170 мкмоль/мл = **1**
- Креатинин 171–299 мкмоль/л = **2**
- Креатинин 300–400 мкмоль/л = **3**
- Креатинин > 440 мкмоль/л = **4**
- Суточный диурез 200–499 мл = **3**
- Суточный диурез < 200 мл = **4**

СПОН с тремя и более органными дисфункциями сопряжен с высоким риском развития летального исхода.

VI. Оценка ЦНС по шкале Глазго (GCRS):

- Больной контактен, адекватен, алло- и аутопсихическая ориентация не нарушены, критика сохранена (GCRS = 14–15) = **0**
- Торможение или возбуждение ЦНС с сохранением алло- и аутопсихической ориентации, критика сохранена (GCRS = 11–13) = **1**
- Возбуждение или торможение ЦНС с нарушением алло- и аутопсихической ориентации, критика нарушена. (GCRS = 8–10) = **2**
- Кома II–III ст. (GCRS= 6–8) = **3**
- Глубокая кома (GCRS = 3–5) = **4**

Клиническая смерть и постреанимационная болезнь

Тяжелые механические травмы

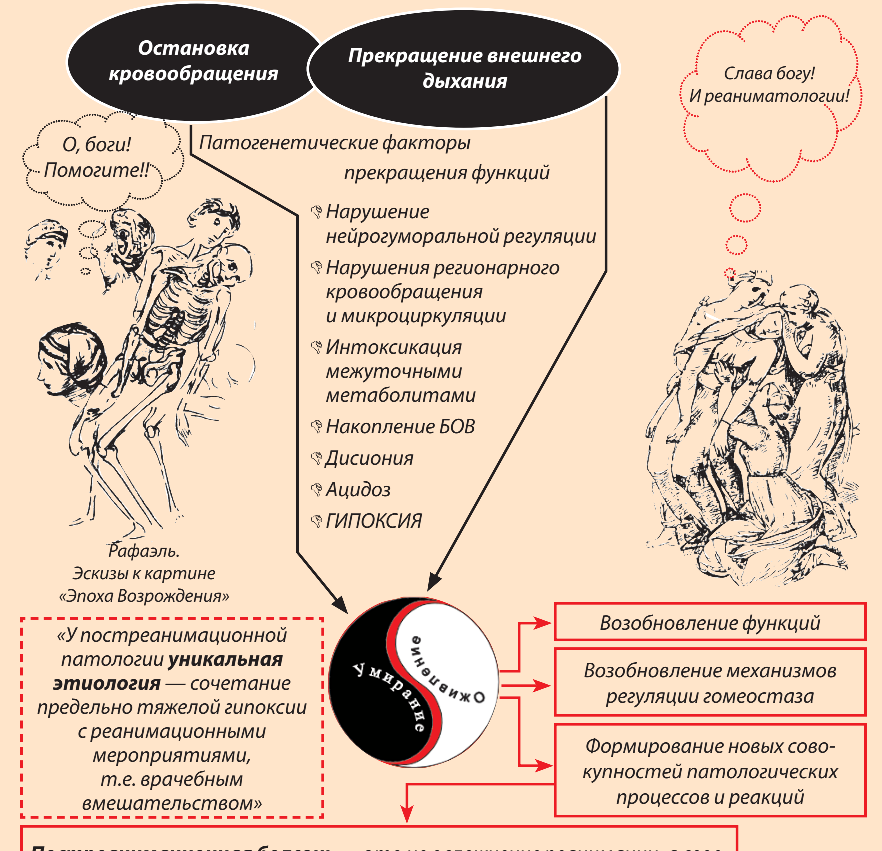
Тяжелые отравления организма

Тяжелые септические состояния

Массивная кровопотеря

Грубые повреждения миокарда

Коматозные состояния

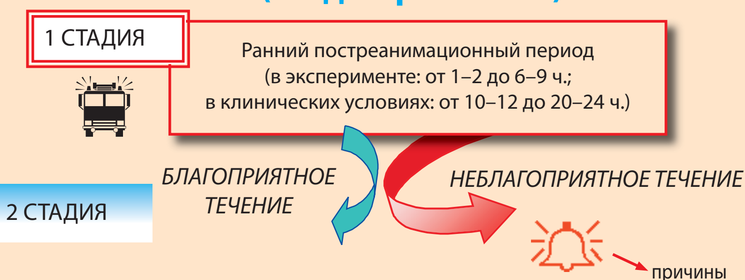


Рафаэль. Эскизы к картине «Эпоха Возрождения»

***Постреанимационная болезнь** — это не осложнение реанимации, а своеобразная форма патологии, патогенетическую основу которой составляет **принципиально новая совокупность патологических процессов и реакций**, взаимодействие которых и характерная последовательность развития **определяют специфические особенности** клинического течения постреанимационного периода»*

В.А. Неговский — основатель реаниматологии, как самостоятельной научно-клинической дисциплины

Постреанимационная болезнь (стадии развития)



1 СТАДИЯ

Ранний постреанимационный период
(в эксперименте: от 1–2 до 6–9 ч.;
в клинических условиях: от 10–12 до 20–24 ч.)

БЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ

2 СТАДИЯ

Стабилизация основных функций организма и улучшение общего состояния больного (от неск. часов до 2–3 суток)



причины

- Повторное острое нарушение кровообращения,включая внезапную остановку сердца
- Коагулопатическое кровотечение
- Отек легких или мозга

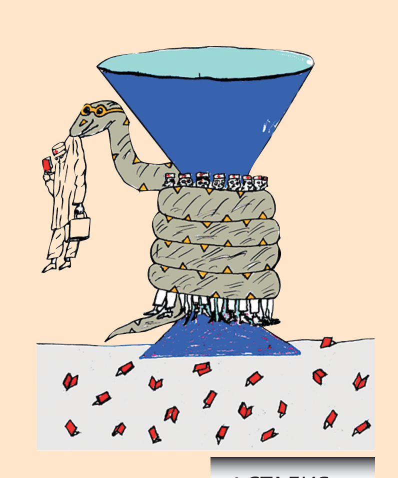
3 СТАДИЯ

Быстрое развитие и прогрессирование острой дыхательной недостаточности (чаще на 2–3 сутки; реже — до 10–12 часов или на 5 сутки)

Реанимационные мероприятия, способные провоцировать неблагоприятное течение постреанимационной болезни:

- Вынужденное длительное применение высоких концентраций O_2 при естественном дыхании или ИВЛ
- Массивные, быстрые трансфузии стабилизированной донорской крови, способные приводить к развитию:
  - цитратной интоксикации
  - гипокальцийемии
  - клеточной микроэмболии
  - аллергической реакции

  («Синдром гомологичной крови» — как результат иммунной несовместимости)
- Избыточное введение солевых растворов на ранних этапах лечения при относительной недостаточности коллоидов в составе трансфузионных сред
- Необоснованное применение осмотических дегидратирующих средств



4 СТАДИЯ

Стадия необратимых изменений (продолжительность — от нескольких часов до 1 суток) с **летальным исходом**

Патогенез постреанимационной болезни[1]

Характерные (закономерные) признаки: Признаки неблагоприятного течения



1 СТАДИЯ

1. низкий сердечный выброс
2. гиповолемия
3. низкое систол. АД, относит. высокое диастол. АД
4. нарушенный регионарный кровоток и микроциркуляция (шунтирование, централизация)
5. олигурия
6. нарушение КОС (вначале — некомпенсированный метаболический ацидоз, затем — + газовый алкалоз)
7. признаки нарушения других видов обмена:
   - гипергликемия
   - гиперлипидемия
   - гипокалиемия
   - гипернатриемия

- нестабильность систем. АД
- постоянная необходимость трансфузионной терапии для поддержания АД на уровне не ниже 80 мм рт. ст.
- прогрессирующее повышение ЦВД (при относит. низком АД)
- наличие артериальной гипоксемии (P_aO_2 ниже 70 мм рт. ст.) несмотря на спонтанную гипервентиляцию и гипокапнию
- повышенная кровоточивость (коагулопатия потребления)
- трудно компенсируемый лактатацидоз
- клинические признаки отека легких или головного мозга



2 СТАДИЯ

- Чрезмерное повышение АД;
- Чрезмерное увеличение МОК (в 2 раза и больше)
- Увеличение шунтирования кровотока в легких (сброс «справа-налево» до 15–20% сердечного выброса) /отрицательная проба на ингаляцию гипероксической смеси/
- Повторное развитие стойкой гипоксемии (P_aO_2 ниже 70 мм рт. ст.)
- Гипервентиляционный синдром (нарастание спонтанного тахипноэ)
- Рентгенолог. начальные признаки развития шокового легкого
- Выраженная гиперкоагуляция (по данным коагулограммы)
- Сохранение относительной олигурии (диурез менее 30 мл/час)
- Выраженная азотурия (общий азот мочи более 10 г/сутки)
- Гиперлипидемия (опалесценция пробы крови)

3 СТАДИЯ

- Нарастание артериальной гипоксемии несмотря на ИВЛ и ингаляционную кислородотерапию
- Нарастание P_aCO_2 при большом минутном объеме ИВЛ
- Прогрессирующее понижение прозрачности легочной ткани по данным рентгеноскопии (⇧респираторного дистресс-синдрома)
- Присоединение банальной инфекции (пневмония, нагноение ран, перитонит, при генерализации инфекции — сепсис)

4 СТАДИЯ

- Полная несостоятельность самостоятельного дыхания
- Миорелаксация для преодоления асинхронности естественного дыхания и ИВЛ
- Развитие и углубление гипоксической комы
- Предельно низкое P_aO_2 (50–40 мм рт. ст.) при высоком P_aCO_2 (40–45 мм рт. ст.)
- Некомпенсированный метаболический лактатацидоз
- Прогрессирующее снижение массы тела (выраженный отрицательный азотистый баланс; общий азот мочи до 40 г/сутки)
- Быстрое прогрессирование пневмонии (абсцедирование, септикопиемия)

[1] на примере ее развития при реанимации после смертельной кровопотери



Гингивит

***Гингивит** (лат. gingiva десна + itis) — воспаление слизистой оболочки десны; м.б. самостоятельной формой патологии или симптомом общих заболеваний, включая гипо- и авитаминозы, эндокринопатии, поражения системы крови и т.д. Чаще всего возникновение гингивита обусловлено образованием зубного камня, недостаточностью местного иммунитета и нарушением микрофлоры полости рта.*



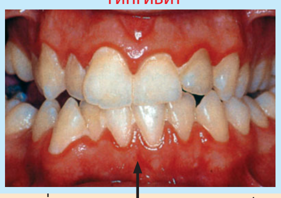
Здоровые десны (цвет — розовый, плотно прилегают к зубам, не кровоточат..)

ВИДЫ гингивита

I. Локализованный гингивит (син.: папиллит) — **воспаление отдельных десневых сосочков**; может быть причиной:
Нарушения межзубных отношений;
Образования зубо-десневого канала

II. Генерализованный (син.: маргинальный) **гингивит**

Катаральный гингивит



Воспаление всего десневого края

Острая форма
Основные проявления:
- Самопроизвольные боли в десне, усиливающейся при приеме пищи, пальпации, чистке зубов...;
- Выраженная гиперемия, отечность и ⇧ кровоточивость десны;
- Гиперсаливация;
- Зубо-десневое соединения = N;
- Общие признаки воспаления: лихорадка, лейкоцитоз, снижение работоспособности, гипо-анорексия…

Хроническая форма
(~90% всех видов гингивита, чаще – у детей и подростков)
Основные признаки:
- Болезненность десен;
- Неминерализованные зубные отложения (микробный налет ⇨ ⇨ неприятный запах изо рта;
- Положительный симптом кровоточивости при зондировании **десневой бороздки**;
- Образование патологических зубо-десневых карманов….



Гипертрофический гингивит



Хроническое воспаление десен пролиферативного характера. Наиболее часто встречается в пре- и пубертатном периодах жизни. Гормональная перестройка организма в этом возрасте считается основной причиной данной формы патологии (стимулирующее влияние половых гормонов на пролиферативные процессы). Факторы риска: аномалии развития прикуса, неудовлетворительная гигиена полости рта…

Язвенно-некротический гингивит Венсана (Vincent)



Острое воспаление десен альтеративного характера. Обычно, является **обострением хронического катарального гингивита** в условиях снижения резистентности организма (при инфекционных, аллергических заболева-ниях), а также, при неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта, большом количестве кариозных, разрушенных зубов…

Периодонтит



Периодонтит (periodontitis; греч. peri — вокруг + odus, odontos — зуб + -itis) — воспаление периодонта.

📖 Периодонт (корневая оболочка, перицемент) — плотная соединительная ткань, заполняющая периодондальную щель.

Хронический некротизирующий язвенный периодонтит

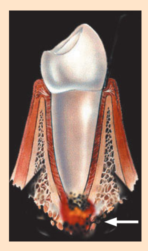
Этиологические факторы

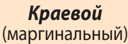
✓ Инфицирование периодонта (стафилококки, стрептококки, анаэробы): первичное или вторичное (проникновение микроорганизмов из канала пораженного зуба)
✓ Макро- и микротравмы периодонта, в т.ч. оперативные вмешательства на зубе и в области периодонта (обточка зуба, удаление опухоли, неправильно изготовленные пломбы и зубные протезы, ошибки при проведении ортодонтического лечения [периодонтит чаще возникает в области резцов и клыков, т.к. они чаще подвергаются травматическим воздействиям]
✓ Токсическое воздействие на периодонт сильнодействующих лекарственных средств (мышьяковистая паста, формалин, фенол…), сильных кислот, пломбировочных материалов (фосфат–цемент, резорцин-формалиновая паста и др.
✓ Действие на периодонт антител (аутоантител) при первичном поражении зубов — пульпите, кариесе…

<u>Формы периодонтита</u>

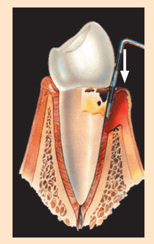
А. По локализации воспалительного процесса в пародонте:

Верхушечный (апикальный)





Краевой (маргинальный)

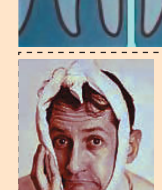


Б. По течению и характеру воспаления:

Острый (серозный, гнойный)

Хронический (гранулирующий фиброзный, кистозный)





Острый периодонтит

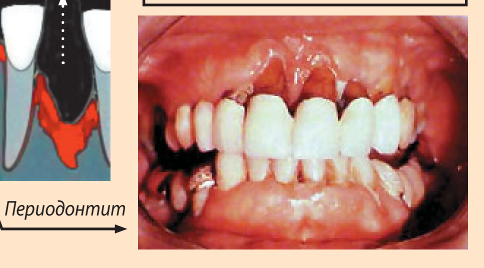
А. Симптомы:

✓ Резкая боль в области зуба ;
✓ Патологичекая подвижность зуба ;
✓ Отечность десны, губы, щеки;
✓ Гиперемия десны;
✓ Субфебрильная лихорадка;
✓ Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов.

Б. Возможные осложнения :

✓ Околочелюстной абсцесс,
✓ Остеомиелит челюсти…

Периодонтит



Хронический периодонтит

(вялотекущее рецидивирующее воспаление)

Проявления:

• Чувство дискомфорта в ротовой полости ;
• Неприятный запах изо рта;
• Свищи в десне ;
• Зубной кариес ;
• Кистоз челюсти (иногда)…



Абсцесс



Пародонтит

Пародонтит — это форма патологии, обычно начинающаяся с инфекционного воспаления десны, которое в дальнейшем охватывает все структуры пародонта, и характеризуется постепенным разрушением зубодесневого соединения и деструкцией альвеолярной костной ткани, поддерживающей зубы.

Этиологические факторы

Алиментарные
Несбалансированное питание:
а. <u>по составу пищи</u> (недостаток белков, витаминов; избыток углеводов);
б. <u>по физическим свойствам пищи</u> (рафинированная пища не способствует очищению зубов; слишком грубая пища увеличивает нагрузку на пародонт при жевании)

Местные
- *Зубной налет / зубной камень* (содержат огромное количество микробов);
- *Неправильный прикус* (неадекватная нагрузка на пародонт, нарушение самоочищения полости рта);
- *Неудовлетворительная гигиена полости рта;*
- *Различные травмы* (в т.ч. от нависающих краев пломб или неправильно изготовленных коронок)…

Общие
Соматические болезни (>30 нозолог. форм), характеризующиеся снижением противоинфекционной резистентности организма (сахарный диабет, нефролитиаз, заболевания сердечно-сосудистой системы, язвенная болезнь желудка, поражения ЦНС, СПИД и т. д.



Хронические пародонтит



Микрофлора полости рта

Проявления пародонтита:
- ✓ Расшатанность зубов;
- ✓ Кровоточивость десен;
- ✓ Неприятный запах изо рта;
- ✓ Нарушения положения зубов;
- ✓ Появление щелей между зубами;
- ✓ Гноетечение из зуба (абсцесс зуба);
- ✓ Боль…

Быстропрогрессирующий («агрессивный») пародонтит — форма патологии, вызываемая специфическими микроорганизмами: Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus, Actinomycetes comitans, Prevotella intermedia. Данная микрофлора проявляет резко выраженное синергическое взаимовлияние, обусловливает развитие грубой деструкции пародонта и способна подавлять механизмы клеточный противоинфекционной защиты.



Патогенез пародонтита.
Активация микрофлоры в полости рта (массивные микробные скопления, выделяющие ферменты и токсины) ❖ Гингивит (обычно — рецидивирующее течение, выраженность проявлений неодинакова у разных больных) ❖ Преодоление воспалением «основного барьера» — зубо-десневого соединения ❖ Распространение воспалительного процесса на подлежащие ткани ❖ а) Формирование пародонтального канала, в котором микробные скопления «надежно» скрыты и не удаляются при чистке зубов; б) Размножение в глубине таких карманов наиболее агрессивных микробных видов — анаэробов, спирохет и др.;
в) «Утечка» из пародонтальных карманов и проникновение в подлежащие ткани микробных ферментов и токсинов ❖ Разрушение пародонта (формирование пародонтита).

Сиалоадениты. Сиалоаденозы

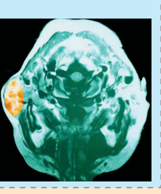
Сиалоаденит
(sialoadenitis; греч. sialon слюна + adēn — железа + -itis) — воспаление слюнной железы. Сиалоадениты составляют 2–7% от общего количества стоматологических заболеваний.

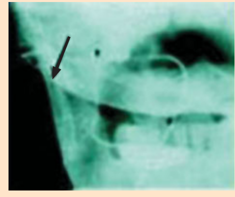


Сиалоаденоз
(sialoadenose; греч. sialon+ adēn + оз) очаговое или диффузное гиперпластическое (с явлениями дистрофии) поражение слюнных желез. Дистрофические изменения предшествуют воспалительному процессу в железе (сиалоаденоз всегда сочетается с сиалоаденитом).

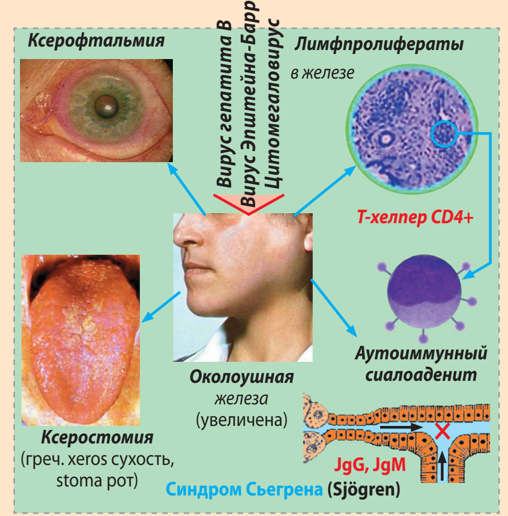
Сиалоадениты (основные формы)

Острые	Хронические
I. Бактериальные а) по пути заражения: • стоматогенные (через выводной проток железы), • лимфогенные, • гематогенные. б) по характеру воспаления: серозные, гнойные, гангренозные *II. Вирусные* • эпидемический паротит («свинка»), • гриппозные , • энтеровирусный Коксаки, **NB!** • цитомегаловирусный (вызываются вирусом группы герпеса) — самый тяжелый вирусный сиалоаденит (часто возникает у годовалых детей!)	*1. по происхождению:* а) первичные (генетически-детерминированные). Факторы риска: стрессы, травмы железы, нарушения питания. б) вторичные (их возникновению предшествует сиалоз-хроническая форма поражения железы [изучена недостаточно]). *2. по локализации:* • паренхиматозный, • интерстициальный, • протоковый (сиалодохит)


Сканирующая компьютерная томография (увеличенная околоушная железа подкрашена)


Сиалорентгенография (виден зонд в протоке околоушной железы [обозначена стрелкой])


Сцинтиграфия (видна радиоактивная метка в околоушных железах)

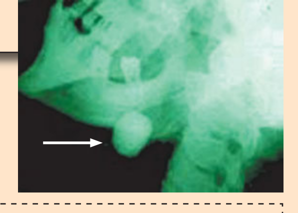


Синдром Сьегрена (Sjögren)

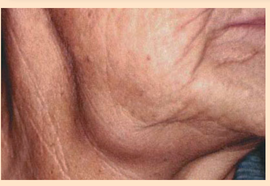
Сиалоаденозы (основные формы)
1. Эндокринные (при сахарном диабете, т.к. большие слюнные железы способны компенсаторно гипертрофироваться, вырабатывая инсулин; патологии половых желез, гипертиреозе ➔ гипертрофия вывод. протоков)
2. Нейрогенные (некоторые симпатомиметики, в т.ч. резерпин, изопротеренол могут вызывать задержку слюноотделения ➔ переполнение железы секретом)
3. Алиментарные (голодные/кахектические) [голодание ➔ застой секрета в железе ➔ «питательная свинка» — синдром Обаля (Obal)]
4. Аллергические (синдромы Сьегрена, Микулича, Хеерфорда)

Сиалолитиаз

Сиалолитиаз (sialolithiasis; греч. sialon + lithos камень;син.:слюннокаменная болезнь) — хроническое воспаление слюнной железы , характеризующееся образованием конкрементов (**слюнных камней**) в теле железы или ее выводных протоках. Наиболее часто поражается подчелюстная железа.
Сиалолитиаз составляет ≈ 50% всех заболеваний слюнных желез.



Гигантский камень в выводном протоке подчелюстной железы (рентгенография)



Увеличение подчелюстной железы при сиалолитиазе

Этиологические факторы

- Авитаминоз А (интенсивное слущивание эпителия выводных протоков, закисления слюны);
- Системные нарушения минерального (главным образом, кальциевого) обмена;
- Задержка слюноотделения;
- Наследственные энзимопатии;
- Аномалии строения протоков слюнных желез.



Сиалограмма подчелюстой железы при сиалостазе (протоки железы расширены, стрелкой указан суженный участок главного выводного протока)

Состав слюнных камней

Ядра камней,в основном, это органические компоненты: остатки клеток выстилки протоков, бактерии, грибы (ядром может быть конгломерат актиномицетов).
Периферия камней, в основном, это неорганические соли: фосфата и карбоната кальция, калия, натрия, магния, железа.
Основной минерал камней — гидроксиапатит [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]!

Механизм образования камней

Сиалоаденит ⇨ дисфункция железы ⇨ образование аномальных сиаломукоидов ⇨ отложение на них солей Ca^{++} ⇨ освобождение фосфора (т.к. активизирована щелочная фосфатаза) ⇨ образование гидроксиапатита…

Проявления сиалолитиаза.
При малых размерах камня возникают временное увеличение железы и тупая боль. Большой камень может полностью закрыть просвет протока слюнной железы ➔ острый сиалостаз (прекращение выделения слюны), сильные боли в подчелюстной области (результат растяжения железы слюной), нередко — абсцесс или флегмона железы.

Лечение сиалолитиаза, в основном, хирургическое.

Кандидоз буккальный

Кандидоз (*candidosis; candida* — род дрожжжеподобных организмов /грибов/ — + -оз; син.; кандидамикоз) — распространенное инфекционное заболевание кожи, слизистых оболочек (в основном, полости рта, влагалища и внутренних органов), вызываемое грибами рода Candida. Кандидамикоз слизистых оболочек (*candidosis mucosae*) рассматривается в качестве «СПИД-индикаторного» заболевания и в этом качестве буккальный кандидоз (***Candidosis Buccale; CB***) занимает особое положение в патологии полости рта.

Основные причины **СВ**:
- Иммуннодефициты (недостаточность клеточного иммунитета, в т.ч. при ВИЧ-инфекции, предрасполагают почти исключительно к *candidosis mucosae*;
- Злокачественные новобразования (*candidosis buccale* обнаруживается у 25% больных раком);
- Хронические, тяжелые инфекционные болезни (туберкулез, пневмония и др.)
- Терапия антибиотиками, глюкокортикоидами…
- Другие факторы, снижающие противоинфекционную резистентность организма.

Кандидоз языка

Диагностический соскоб с языка

Candida albicans

Candida albicans — наиболее частый возбудитель кандидоза. C. albicans — условно патогенный микроорганизм; обнаруживается (в т.ч. в полости рта) у ≈75% стационарных больных.

Местные этиологические факторы **СВ**:
- Зубные протезы;
- Нарушения «зубной гигиены»
- Ксеростомия;
- Повреждения слизистой оболочки (лучевая терапия, различная травматизация)…

Основные форма **СВ** и их проявления:

А. Псевдомембранозный (желтоватый налет, боли, чувство жжения, дисфагия, дисгевзия — расстройство вкуса);

Б. Острый атрофический (выраженные повреждения слизистой оболочки, интенсивные боли, исчезновение сосочков языка, дисгевзия);

В. Хронический атрофический (признаки хейлита [греч. cheilos — губа] — воспаление слиз.оболочки губ, геморрагии)

📖 Неспецифические факторы противогрибковой защиты, обнаруживаемые в слюне:
- Макрофаги,
- Т- лимфоциты,
- Белки острой фазы,
- Муцин,
- Лизоцим,
- Маннозосвязывающий протеин (участвует в адгезии макрофагов к клеткам гриба).

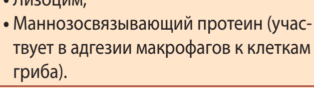


Схема действия гистатина 5 на C. albicans (M. Edgerton et al.)





Хейлит

Специфическое антигрибковое действие слюны обеспечивают низкомолекулярные белки — гистатины. Наиболее активны гистатины 3 и 5 — белки, богатые гистидином (Hst). Основу противогрибкового эффекта гистатинов составляет специфическое взаимодействие («сшивание») Hst с клеточной мембраной C. albicans. Образующийся при этом комплекс массой 73-kDa обусловливает гибель C. albicans, не связанную с лизисом мембраны. Активность гистатинов может уменьшаться при избытке в слюне ионов Ca^{++} и Mg^{++}.

СОДЕРЖАНИЕ

Тематический перечень

Вместо предисловия ... 3
Общая нозология ... 4–14
Патофизиология наследственности ... 15–32
Общая патофизиология клетки ... 33–41
Патофизиология местного кровообращения и микроциркуляции ... 42–49
Патофизиология воспаления ... 50–57
Патофизиология системы терморегуляции ... 58–62
Патофизиология иммуногенной реактивности организма ... 63–76
Патофизиология водно-солевого обмена ... 77–80
Патофизиология кислотно-основаниевого равновесия ... 81–88
Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет ... 89–96
Патофизиология липидного обмена ... 97–105
Патофизиология гипоксии ... 106–113
Патофизиология опухоли ... 114–121
Патофизиология красной крови. Анемии ... 122–132
Патофизиология белой крови ... 133–138
Патофизиология системы гемостаза ... 139–144
Патофизиология системы внешнего дыхания ... 145–157
Патофизиология сердечно-сосудистой системы ... 158–173
Патофизиология пищеварительной системы ... 174–183
Патофизиология печени ... 184–191
Патофизиология почек ... 192–195
Патофизиология эндокринной системы ... 196–216
Патофизиология репродуктивной системы ... 217–226
Патофизиология нервной системы ... 227–238
Патофизиология терминальных состояний ... 239–247
Патофизиология пародонта и слюнных желез
(*с участием проф. А.Б. Денисова*) ... 248–253